

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOTECNIA**

**Validación concurrente del proceso de recubrimiento de  
tabletas de naproxeno sódico 550 mg. en un equipo de  
recubrimiento automatizado Accela Cota**

**TESIS**

para optar al título profesional de Químico Farmacéutico

**AUTOR**

Miguel Angel Tello Guerrero

**ASESOR**

Armando Rivero Laverde

**Lima – Perú**

**2008**

*A ti Dios Padre, porque día a día guías mi camino y me permites seguir adelante; gracias por todo lo maravilloso que me has brindado; gracias por tu luz que siempre iluminará mis pasos para llevar tu santo nombre a donde vaya.*

*A mi madre Nelly Guerrero Gutiérrez, quien siempre me brindo todo su apoyo para que pueda salir adelante, gracias por esa fortaleza que siempre me enseñaste y por todo lo que hiciste para que pueda superar cualquier obstáculo mamá.*

*A mi padre Estanislao Tello Díaz, por toda la responsabilidad y disciplina impartida desde pequeño para que pueda salir siempre adelante.*

## **AGRADECIMIENTOS**

***Al Dr. Armando Rivero Laverde, Docente del Departamento de Farmacotecnia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, por su valiosa participación como asesor en el presente estudio, gracias por brindarme su amistad y por ser ejemplo de compromiso, integridad y éxito en nuestra profesión.***

***Al Dr. José Juárez Eyzaguirre, Docente Responsable del Departamento de Farmacotecnia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, por su valiosa enseñanza durante mis épocas de estudiante de pre-grado y por haberme permitido participar como asistente del Departamento de Farmacotecnia, una cátedra exitosa que me permitió desarrollarme enormemente en el campo profesional.***

***Al Dr. Juan Martín Vargas Vargas, Director Técnico del laboratorio Medrock, por su valiosa contribución en el desarrollo de este estudio.***

***Al Dr. Mario Bartesaghi Patiño, Gerente de Producción del laboratorio Medco – TEVA, por brindarme el apoyo de facilitador en la realización de este estudio.***

## ÍNDICE

-	RESUMEN	
-	SUMMARY	
I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	
	II.1 GENERAL	4
	II.2 ESPECÍFICOS	4
III.	GENERALIDADES	
	III.1. HISTORIA DE LA VALIDACIÓN	5
	III.2. INTENTOS DE DEFINICIÓN	8
	III.3. PRIORIDADES DE LA VALIDACIÓN	10
	III.4. TIPOS DE VALIDACIÓN	11
	III.5. METODOLOGIAS PARA LA VALIDACIÓN	13
	II.5.1. IDENTIFICACIÓN DE LAS FASES	13
	CRÍTICAS DEL PROCESO	
	III.6. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN	18
	III.6.1. CUALIFICACIÓN	
	III.6.1.1.IMPORTANCIA	20
	III.6.1.2. SECUENCIA DE LA CUALIFICACIÓN	21
	III.6.2. CUALIFICACIÓN DEL DISEÑO (DQ)	25
	III.6.3. CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (IQ)	25
	III.6.4. CUALIFICACIÓN	
	OPERACIONAL/FUNCIONAL (OQ)	26
	III.6.5. CUALIFICACIÓN DE PRESTACIÓN (PQ)	27

III.6.6. ANÁLISIS E INFORME	27
III.6.7. CERTIFICACIÓN	27
III.7. OPTIMIZACIÓN DE LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN	27
III.8. HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS ÚTILES PARA LA VALIDACIÓN Y LA OPTIMIZACIÓN FARMACÉUTICA.	30
III.8.1. CAPACIDAD DE PROCESO	31
III.9. ¿Y DESPUÉS DE LA VALIDACIÓN QUÉ?	32
IV. PARTE EXPERIMENTAL	
IV.1. PROCESO DE VALIDACIÓN DEL RECUBRIMIENTO	37
IV.2. RESUMEN DE LOS ANÁLISIS DE VALIDACIÓN	46
V. DISCUSIÓN	61
VI. CONCLUSIONES	63
VII. RECOMENDACIONES	64
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
IX. ANEXOS	70

## RESUMEN

Dentro de la industria farmacéutica, el concepto de validación enmarca un concepto avanzado que trata de conseguir total dominio de la calidad. Si bien es cierto no aumenta la calidad, nos garantiza la fiabilidad y uniformidad de la misma. En el presente trabajo de tesis se realizó la validación concurrente del proceso de recubrimiento de tabletas de naproxeno sódico 550 mg en un equipo de recubrimiento automatizado modelo Accela Cota, obteniéndose una evidencia documentada de que el proceso de recubrimiento es capaz de cumplir en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas durante todo el proceso. Se realizaron los análisis de validación para determinar durante tres lotes estándares consecutivos el cumplimiento de las especificaciones citadas en el proceso, los resultados obtenidos en base a la evaluación del producto terminado fueron para el primer lote una concentración de activo de 100,44%, para el segundo lote una concentración de activo de 100,33% y para el tercer lote una concentración de activo de 99,30% siendo la especificación evaluada el rango comprendido entre el 90% y el 110%; por lo tanto, los resultados obtenidos en base a la concentración de principio activo para los tres lotes se encuentran conformes. En cuanto a la evaluación de la disolución de los tres lotes evaluados el primer lote tuvo como resultado un valor de disolución de 97,1%, el segundo lote tuvo un valor de disolución de 94,31% disolución y el tercer lote tuvo como resultado de disolución un valor de 97,61% siendo la especificación evaluada el valor de Q mayor o igual a 80% en 45 minutos; por lo tanto, se aprecia que los tres lotes evaluados cumplieron las especificaciones requeridas obteniendo como resultado conformidad aceptable

en la evaluación de la disolución. Para la evaluación de las demás especificaciones de las tabletas recubiertas en la fase de recubrimiento se tomó en cuenta los criterios de aspecto, variación de pesos, dimensiones, dureza, desintegración y uniformidad de dosis, obteniendo resultados dentro de la especificación evaluada; por lo tanto, se obtuvo como conclusión que el proceso de recubrimiento de las tabletas de naproxeno sódico 550 mg cumple con la validación concurrente realizada en el presente estudio. Para la evaluación de las especificaciones durante todo el proceso de fabricación del producto naproxeno sódico 550 mg se utilizó el método analítico validado cumpliendo las variables de linealidad obteniendo como resultado un valor de 0,99992 muy cercano a 1, lo cual demuestra gran correlación entre el rango de la concentración obtenida y el rango de la media de trabajo, en cuanto a la variable de precisión se obtuvo como resultado un valor de desviación estándar de repetitividad de 0,17% y de reproducibilidad de 0,16%, indicando que hay gran capacidad de método para el reporte de los resultados, respecto a la variable de exactitud se obtuvo como resultado un valor de 99,53% lo cual demuestra gran capacidad de emisión de resultados próximos al valor verdadero, respecto a la variable de la especificidad y selectividad no existió respuesta para la fase móvil ni para el placebo, pero sí para el estándar, lo cual demuestra que el método analítico mide selectivamente y específicamente al naproxeno sódico. El informe de validación de los tres lotes estándar consecutivos del producto naproxeno sódico 550 mg se realizó obteniéndose como resultado la consistencia y repetitividad del resultado en los tres lotes fabricados.

Palabras Clave: Validación, Calidad, Recubrimiento.

## SUMMARY

Inside the pharmaceutical industry, the concept of validation frames an advanced concept that tries to obtain total domain of the quality. Though it is true it does not increase the quality, guarantees the reliability and uniformity of the same one. In the present work of thesis there carried out the competing validation of the process of covering tablet of naproxeno sodium 550 mg in an equipment of automated covering model Accela Cota, There being obtained a documented evidence of which the process of covering is capable of fulfilling in consistent and repetitive form the specifications established during the whole process. The analyses of validation were realized to determine during three standard consecutive lots the fulfillment of the specifications mentioned in the process. The results obtained on the basis of the evaluation of the finished product were for the first lot a concentration of assets of 100,44 %, for the second lot a concentration of assets of 100,33 % and for the third lot a concentration of assets of 99,30 % being the evaluated specification the range understood between 90 % and 110 %; therefore, the results obtained on the basis of the concentration of active principle for three lots are similar. As for the evaluation of the dissolution of three evaluated lots the first lot had like proved a value of dissolution of 97,1 %, the second lot had a value of dissolution of 94,31 % dissolution and the third lot took as a result of dissolution a value of 97,61 % being the evaluated specification the value of Q major or equally to 80 % in 45 minutes; therefore, it appreciates that three evaluated lots fulfilled the needed specifications obtaining like proved acceptable conformity in the evaluation of the dissolution. For the evaluation of other specifications of the tablets covered



in the phase of covering there was born in mind the criteria of aspect, variation of weight, dimensions, hardness, disintegration and uniformity of dose, obtaining results inside the evaluated specification; therefore, it was obtained as conclusion that the process of covering of the tablets of naproxeno sodium 550 mg fulfills with the competing validation realized in the present study. For the evaluation of the specifications during the whole manufacturing process of the product naproxeno sodium 550 mg there was in use the analytical validated method fulfilling the variables of linearity obtaining like proved a value of very near 0,99992 to 1, which demonstrates great correlation between the range of the obtained concentration and the range of the average of work, as for the precision variable obtained like proved a value of standard diversion of repetitive of 0,17 % and of reproduce of 0,16 %, indicating that there is great capacity of method for the report of the results, with regard to the variable of accuracy there obtained like proved a value of 99,53 % which demonstrates great capacity of emission of results near the real value, With regard to the variable of the specificity and selectivity response existed neither for the mobile phase nor for the placebo, but yes for the standard, which demonstrates that the analytical method measures selectively and specifically to the sodium naproxeno. The report of validation of three lots standard consecutive of the product naproxeno sodium 550 mg was realized the consistency being obtained like proved and repetitive of the result in three made lots.

Key Words: Validation, Quality, Covering.

## I. INTRODUCCIÓN

Dentro de la industria farmacéutica se tiene como antecedente el desarrollo de las recomendaciones y la incorporación de los requerimientos que con los años han evolucionado desde el “hágase según arte” hasta el cumplimiento de las BPM.

Al elaborar productos farmacéuticos destinados a curar las enfermedades, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen para el error. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad.

Todos los sistemas de gestión de calidad no logran eliminar los errores y defectos, sino que sirven para minimizar la probabilidad de sus ocurrencias.

Hoy en día, estamos de acuerdo con el axioma de que “la calidad no se controla en un producto, la calidad se construye durante su fabricación” (1). La calidad del medicamento se consigue en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción, desde su investigación hasta el último análisis del producto final (2).

Alcanzar este nivel de calidad requiere garantizar que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente, de tal manera que se obtengan medicamentos seguros y eficaces de forma constante, lote tras

lote. Es en este avance por conseguir el dominio de la calidad, cuando surge la validación.

La validación es una operación costosa, pero desde un punto de vista de productividad económica puede optimizarse en sí mismo, si se aplican con ciertos criterios “ahorradores” de recursos, es decir (3):

- Comenzar el ejercicio lo antes posible, al poner en marcha un procedimiento de fabricación tras el desarrollo y asignando los parámetros de control de la misma manera.
- Definir claramente las funciones de validación y operaciones críticas y documentar sólo éstas en la validación frente al resto de no críticas.
- Subcontratar algunas validaciones o las más complicadas a proveedores (climatización, equipos de acondicionamiento,...).
- Disponer de documentos y Protocolos que se adapten a las futuras validaciones.
- Practicar reagrupamientos de validación, práctica muy útil en las validaciones de limpieza, validando sólo el producto más problemático y extrapolando las conclusiones al resto de productos,...
- Validar el caso más desfavorable (por tipo de máquina o tipo de producto).
- Utilizar herramientas estadísticas (diseño factorial, capacidad, planes de experiencias).
- Racionalizar la validación en sí misma (iniciarlo para los productos nuevos, o los más interesantes económicamente, etc.).

Muchas han sido las razones que se han propuesto y publicado para justificar la validación (1); entre las habituales se encuentran la reducción de costes, derivados del ahorro en el número de muestras a controlar, el propio coste del control, la disminución de anomalías en los productos y por ende de rechazos, re tratamientos y re controles; pero, la más importante es la garantía que proporciona al fabricante ya que un proceso validado “es un proceso sin problemas para producir calidad”. Otra razón importante es la mejora de la logística interna del flujo de fabricación (se pueden adecuar los tiempos de suministro y espera al flujo real) y la inestimable ventaja de detectar a tiempo los errores (detectar una anomalía en la misma fase donde se produce gracias a los indicadores de control del proceso). Por supuesto la última razón viene impuesta por las exigencias de las autoridades sanitarias.

El presente trabajo tiene como metodología la utilización de herramientas estadísticas como la determinación de la capacidad del proceso, en la cual se observa de manera objetiva los resultados obtenidos frente a las especificaciones citadas en la monografía de diseño del producto naproxeno sódico 550 mg, por lo que a través de esta evaluación estadística, matemáticamente queda demostrado que el proceso de recubrimiento es capaz de cumplir con las especificaciones del producto asegurando la calidad del mismo.

La importancia del trabajo realizado, radica en conceptualizar la importancia de la validación, describiendo exactamente de modo analítico la medición de todos los parámetros involucrados durante la fabricación de un

producto farmacéutico, el cual una vez validado, contribuirá a asegurar la calidad del producto mediante el control del proceso total de fabricación de formas farmacéuticas.

## **II. OBJETIVOS**

### **II.1 Objetivo General:**

- Comprender el proceso de validación concurrente del proceso de recubrimiento de tabletas de naproxeno sódico 550 mg.

### **II.2 Objetivos Específicos:**

- Lograr la confiabilidad sobre todos los factores que directa o indirectamente influyen en la calidad del producto.
- Lograr la seguridad en el proceso, eliminando todo tipo de riesgo productivo o de confusión.
- Eficiencia, basada en la reproducibilidad de los productos y controles.

### III. GENERALIDADES

#### III.1. HISTORIA DE LA VALIDACIÓN

La validación ha sido un concepto amplio y comúnmente definido. Sin embargo, los múltiples artículos publicados por expertos y estudiosos, poco han aportado a las ideas de Nash (4), quien en 1979 concluía en un artículo pionero, ya clásico en la materia, que la validación tendría su apogeo y reconocimiento dentro de al menos 15 años<sup>1</sup>.

Hoy, 20 años después, resulta que ha sido así: la validación es una actividad que se sobreentiende cuando se desarrolla cualquier procedimiento farmacéutico, ya sea de análisis o de producción.

El concepto de validación, en concordancia con la fabricación de medicamentos, surgió hace 20 años (5,6). Fue cuando la FDA (Food and Drug Administration) revisó las normas relativas al control de la fabricación de los productos farmacéuticos. Estas normas son conocidas como las GMP<sup>2</sup> (Good Manufacturing Practices) o cGMP<sup>3</sup> (current Good Manufacturing Practices).

En 1978, la palabra validación apareció por primera vez en algunas secciones de las GMP. Sin embargo, en el capítulo de definiciones, el término no aparecía. Más tarde en un documento interno de la FDA se definía validación de forma sencilla: un proceso de fabricación validado es uno que ha

---

<sup>1</sup> "Han transcurrido aproximadamente 15 años para que los estudios de disolución de las drogas y biofármacos presenten un estado de aceptación. La aceptación de un proceso de validación requiere un tiempo establecido similar" (Nash, 1979).

<sup>2</sup> En español "Buenas prácticas de manufactura"

<sup>3</sup> cGMP = current Good Manufacturing Practices. Current= se traduce por corriente, en curso o de uso corriente. Se ha de tener en cuenta que en USA los nuevos requerimientos de las normas GMP se incorporan inmediatamente y se imponen al resto de laboratorios, aunque no estén reflejados explícitamente en la ley.

sido comprobado que hace lo que se proponía o intentaba hacer. En este momento destacan las aportaciones que hizo Loftus, como inspector de la FDA, a su entendimiento y difusión. Ni que decir tiene, que la definición ha sido revisada, corregida, completada y actualizada en los 20 años posteriores y, hasta hoy, se han añadido ideas que pudieron parecer subliminales o incluso novedosas pero de las cuales se deben destacar tres aspectos principales:

- Necesidad de documentar el proceso de validación.
- Necesidad de que provea un alto grado de seguridad de proceso, es decir la certeza de que el sistema trabajará correctamente.
- Necesidad de que el proceso producirá repetidamente productos aptos, es decir que cumplan las especificaciones.

La idea de cualificación o validación no es básicamente una idea nueva (7,8), sin embargo, siempre ha estado rodeada de confusión (9). Todos los expertos coinciden (10) en que la validación no es un descubrimiento innovador (11,12), quizás lo único innovador sea la exigencia de formalizar y documentar todo<sup>4</sup> lo que se venía haciendo hasta ahora, de una forma más sistematizada.

Quizás no existe otra definición más clara y a la vez sencilla que la que hizo Chapman (13) hace ya algunos años: “la validación es el sentido común organizado y documentado”. En esta frase vuelven a estar resumidos los pilares básicos de la validación: la organización y la necesidad de documentar resultados, es decir disponer de documentación que demuestre lo que se afirma.

---

<sup>4</sup> “Establishing documented evidence that a system does what it purports to do” (1977).

Si no existe una estructura clara que marque qué hacer, cómo y para qué se hace cada paso, la validación puede resultar no válida. Mucho más sencillo resulta el tema de la documentación o registro; la frase “lo que no se escribió no se hizo, lo que no está escrito no se ha hecho” es un clásico en la terminología de la validación, ya que cuando se lleva a cabo un ensayo, lo que menos cuesta es registrarlo. Finalmente, el programa de validación queda formalizado con la documentación que demuestra que las pruebas realizadas dan una uniformidad entre lotes y éstos cumplen los criterios de calidad (entre límites definidos).

Paradójicamente, existe todavía alguna confusión sobre lo que es validación de un proceso y qué constituye la documentación de un proceso de validación. Un problema claro es que genéricamente se ha venido usando el término validación para cubrir el concepto amplio de las NCF (no conformidades), que en realidad versan mayoritariamente sobre locales, equipos, componentes, procedimientos y cualificación del proceso<sup>5</sup> (14). El término específico de proceso de validación debería reservarse para las pruebas de las etapas finales del producto y de la secuencia de desarrollo del proceso.

Las NCF (no conformidades) y la validación están íntimamente relacionadas: el objetivo principal de ambas es asegurar la consistencia del proceso y del producto. Para ello en la fase del diseño del proceso hay que

---

<sup>5</sup> Las llamadas en formación de personal: “Filosofía de las 5 M”. Entendiéndose por ellas: MÁQUINAS, MEDIOS, MÉTODOS, PERSONAL (MEN), MATERIALES .



identificar los parámetros críticos del mismo y la influencia que tienen en el proceso. A continuación se debe estudiar la tolerancia máxima de cada parámetro identificado como crítico.

Otro concepto íntimamente relacionado con los estudios de validación es aplicar la filosofía del peor caso (15). Este estudio proporciona los intervalos seguros para el proceso, es decir aquellos que aseguran que siempre se obtendrá producto correcto.

### **III.2. INTENTOS DE DEFINICIÓN**

Por lo tanto, la validación puede definirse como una aproximación sistemática para asegurar la calidad del producto, basada en la identificación de las variables del proceso que más influyen en las características de calidad del producto, con el objeto de obtener un método de fabricación y de control establecidos, de manera que se asegure que si se siguen al pie de la letra se alcanzarán todas las especificaciones del producto (16).

De hecho, la validación supondrá una demostración o prueba que un proceso funciona tal y como se espera del mismo (17). Los parámetros escogidos para un programa de validación deben ser indicadores relevantes del control del proceso, con lo cual es imprescindible demostrar la relación parámetro/proceso durante el estudio de validación. Validar representa la voluntad de invertir en el conocimiento del proceso, en la comprensión de las relaciones entre los diferentes parámetros y en la comprensión de las

relaciones entre proceso y su entorno para al final establecer las óptimas y repetirlo (18).

Sin embargo, la cualificación y la validación son vocablos que también se confundían hace algún tiempo. Definitivamente, la cualificación se refiere esencialmente al funcionamiento de la maquinaria, equipos y aparatos de laboratorio, de los cuales se ha de demostrar experimental y documentalmente que funcionan de acuerdo con el uso previsto. La validación se refiere a procesos, sistemas y métodos y supone establecer una evidencia documentada de que un proceso se realiza y produce un producto que está dentro de las especificaciones predeterminadas (19).

Finalmente, cabe destacar la definición de validación promulgada por las autoridades oficiales de la FDA (20):

*“Establishing documented evidence wich provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its pre-determined specifications and quality attributes”*<sup>6</sup> Recogida a su vez por las NCF (21):

*“Validación es la obtención de pruebas, con arreglo a las Normas de Correcta Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto”.*

---

<sup>6</sup> “Validación es establecer una evidencia documentada que provea un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá, de forma adecuada, un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”.

### III.3. PRIORIDADES DE LA VALIDACIÓN.

Desde un punto de vista industrial (y realmente práctico) los esfuerzos de validación deberían ir hacia los productos comercialmente más importantes (16). Desde un punto de vista de seguridad farmacéutica deben incluirse, además, los productos con dosis muy bajas, los inestables químicamente y los de baja solubilidad o baja absorción. He aquí el trabajo del profesional al aunar sus conocimientos y experiencia para cumplir los objetivos de seguridad farmacéutica a la vez que provee un beneficio económico para su Compañía. Está claro que la validación sólo puede convencer a los economistas con rentabilidad y sus influencias positivas en la cuenta de resultados<sup>7</sup> y por supuesto, no existe (como siempre) una única visión o planteamiento para llevar a cabo una validación, sino que a cada caso particular habrá que aplicar unos principios generales extraídos de las guías publicadas por las agencias oficiales FDA (20).

La validación del procedimiento de fabricación en lotes piloto e industriales es indispensable para garantizar la calidad farmacéutica del medicamento. Ni que decir tiene que la validación más económica es la que se inicia desde el primer momento, ya que los cambios lote a lote cuestan dinero y tiempo, no sólo por los fallos o reprocesamientos, sino también por el despliegue de controles extras, de personas o de tiempo. La validación aporta la garantía de una transposición de escala bien conducida, sin dificultad mayor, pero también

---

<sup>7</sup> De hecho, según Tazón (33) los trabajos de cualificación y validación en un proyecto suponen aproximadamente un 12% de la inversión, pero reduce un 20% los costes posteriores de mantenimiento de la instalación.

aporta la equivalencia del producto industrial con el utilizado para los ensayos clínicos.

Muchas han sido las razones que se han publicado para justificar la validación (1); entre las habituales se encuentran la reducción de costes (derivados del ahorro en el número de muestras a controlar, el propio coste del control, la disminución de anomalías en los productos y por ende de rechazos, re-tratamientos y re controles); pero, la más importante es la garantía que proporciona al fabricante ya que un proceso validado “es un proceso sin problemas para producir calidad”. Otra razón importante es la mejora de la logística interna del flujo de fabricación (se pueden adecuar los tiempos de suministro y espera al flujo real) y la inestimable ventaja de detectar a tiempo los errores (detectar una anomalía en la misma fase donde se produce gracias a los indicadores de control del proceso); por supuesto la última razón viene impuesta por las exigencias de las autoridades sanitarias.

#### **III.4. TIPOS DE VALIDACIÓN**

Hoy existen básicamente tres aproximaciones a la validación de un proceso de fabricación: validación retrospectiva, validación prospectiva y validación concurrente (22,23).

**Validación retrospectiva:** estudio para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que estaba previsto sobre la base de una revisión y análisis de información histórica.

**Validación prospectiva:** estudio para demostrar y establecer una evidencia documentada de que un proceso hace lo que está previsto basado en un protocolo planificado.

**Validación concurrente:** estudio para demostrar y establecer evidencia documentada de que un proceso hace lo que debe hacer basado en información de un proceso existente. También se le denomina revalidación. La validación concurrente es muy utilizada cuando se ha variado una etapa del proceso, ante cambios de proveedores de excipientes, cambios en las fórmulas de recubrimiento, sustitución o adición de excipientes. Da una información muy valiosa para modificar y corregir el proceso de fabricación o para cuando aparezcan problemas durante la fabricación. Podría considerarse como una evaluación continua del proceso, mientras se controla al máximo para procurar que el producto final sea correcto (3).

En la práctica, además deben realizarse revalidaciones (23), que son “repeticiones” parciales de la validación completa, en función de los cambios que se hayan practicado en el proceso.

Cambios o hechos habituales que obligan a revalidar son:

- cambios en componentes críticos (calidad materias primas, proveedores, etc)
- cambios o sustituciones de piezas de equipo
- cambios en los materiales de acondicionado,
- cambios en la planta o instalaciones (localización o tamaño),
- aumento o disminución del tamaño del lote,

- si varios lotes secuenciales no cumplen los límites.

### **III.5. METODOLOGÍAS PARA LA VALIDACIÓN**

Con el objetivo de alcanzar una validación adecuada, es esencial un profundo conocimiento del proceso farmacéutico (24). El resultado final del proceso es variable (esterilidad, riqueza, disolución) por lo que el enfoque estadístico es esencial para el proceso de validación. No existe una recomendación única para validar productos y cuales son los controles o ensayos a llevar a cabo durante su fabricación. Sin embargo, sí hay unos procedimientos comunes a discutir: muestreo, análisis estadístico y control.

Un proceso de fabricación pasará test si para cada etapa crítica del proceso de fabricación y para el producto final cumple las especificaciones requeridas de identidad, riqueza, calidad y pureza del principio activo. En la práctica, para la validación de un proceso de fabricación los límites de aceptación se establecen en base a planes de muestreo y a las especificaciones de la Farmacopea. Estos límites se marcan de manera que si la muestra de validación cumple los límites, exista una alta probabilidad de que otra muestra pase el análisis (25). Estos límites se aplican usualmente para evaluar el paso entre etapas críticas del proceso de validación (23).

#### **III.5.1. IDENTIFICACIÓN DE LAS FASES CRÍTICAS DEL PROCESO**

Se han propuesto muchas metodologías de análisis de proceso para enfocar el trabajo de validación de un proceso de fabricación. El más habitual desarrollado por la mayoría de autores es aplicar un método de análisis para

investigar cuáles son las fases críticas del proceso. Como fase crítica se definió *“algo que puede ser o es probable que sea la causa de un producto inaceptable”*.

Es necesario establecer una metodología de validación, ya que no existe una normativa al respecto. Partiendo de un producto medicamentoso, se establecen los elementos que conforman su calidad que deberán analizarse para ver si son fases críticas; por ejemplo las siguientes para comprimidos:

- Especificaciones que debe cumplir (iniciales y al caducar).
- Ausencia de contaminación (microbiológica, cruzada, sustancias relacionadas).
- Identificación.
- Utilización del producto (presencia y funcionamiento de los elementos y accesorios para dosificar, aplicar o administrar el producto).
- Inviolabilidad (hermeticidad, esterilidad,...).
- Información ligada al producto (datos estabilidad, dosis).

Cualquier operación que pueda afectar a estos elementos deberá ser validada y, en su caso, ser considerada como etapa crítica o con prioridad alta para ser estudiada en la validación.

El Plan de Trabajo se basará en:

**Primera etapa:** describir de forma detallada todas las operaciones o funciones a identificar y justificar su carácter crítico o no crítico. Sólo las etapas consideradas críticas necesitarán documentación exhaustiva.

**Segunda etapa:** comprobar y controlar las funciones/operaciones críticas separadamente y controlar las funciones críticas conjuntamente. Dar límites de variación para cada parámetro crítico del procedimiento, basándose en estudios estadísticos.

**Tercera etapa:** comprobar la reproducibilidad del procedimiento.

Además de los controles de proceso, Chapman (13) clasificó determinadas variables como importantes en la caracterización del cumplimiento del proceso:

- Parámetros de control: valores de las variables operativas que se usan como nivel de control de la estabilidad del proceso. Por ejemplo: el peso máximo y mínimo obtenidos a partir de  $\pm 2,5\%$  del peso teórico del comprimido.
- Variables operativas: factores (incluidas las variables de control), que pueden afectar potencialmente al estado del proceso y de su control, que provocarán un producto final correcto o no. Por ejemplo para comprimidos puede ser el porcentaje de humedad relativa del granulado; si es excesiva puede provocar problemas de compresión.
- Estado de control: condición en que todas las variables operativas que pueden afectar al cumplimiento del proceso permanecen entre los márgenes



del sistema, de manera que el proceso cumple como estaba previsto y produce un producto apto. Por ejemplo, comprimidos con dureza y peso dentro de los márgenes de control.

- Margen de fallo: valor de un parámetro de control que si se supera indica efecto adverso en el control o en el cumplimiento del producto final. Por ejemplo si por avería del temporizador se mezcla más tiempo del especificado en la guía podría ocurrir desagregación de la mezcla; si se ha estudiado previamente, se puede decidir sobre la marcha para resolver la incidencia.

- Peor caso: valor más alto y más bajo de un parámetro de control que es evaluado en la validación. A partir de estos resultados se establece el margen de fallo de los parámetros de control. Por ejemplo, la altura de los comprimidos, puede provocar fallo de que no quepan en el blíster o, por ejemplo, un fallo de dureza de los comprimidos podría afectar al perfil de disolución de los comprimidos. Este parámetro ha evolucionado con el tiempo hacia márgenes más cortos coincidentes con los intervalos de trabajo.

- Cualificación de la instalación: verificación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación cumplen con las normas y con su diseño previo y que las recomendaciones del instalador se han considerado exactamente. Por ejemplo, comprobar la velocidad de mezclado de un mezclador (revoluciones por minuto), si los mandos han sido instalados ergonómicamente para el operador, si no hay peligro de volcado o descarga eléctrica como consecuencia de la acumulación de carga electrostática, etc.

- Cualificación operativa: verificación documentada de que un sistema o subsistema cumple (como se proponía) todos los márgenes de operación previstos. Por ejemplo, comprobar como tras 20 horas de secado en estufa el

granulado cumple las especificaciones de humedad residual. Si se han instalado protecciones para el operador, mandos de seguridad, etc.

- Protocolo de validación: plan experimental prospectivo que cuando se ejecuta como se propone produce evidencia documentada de que el sistema ha sido validado. El protocolo debe incluir información tal como: formulación, procedimiento de fabricación, objetivos, planes de muestreo, planes de análisis y criterios de aceptación para cada ensayo que tenga que hacerse para cada fase crítica del proceso.

Los planes de muestreo, análisis y criterios de aceptación si se establecen estadísticamente (26) aseguran un alto grado de confianza de que el proceso cumple con lo que estaba previsto.

Para redactar el protocolo de validación y dado que los procedimientos varían de producto a producto, es importante tener en cuenta los siguientes puntos para entender perfectamente el proceso:

- las fases críticas (establecer puntos para la monitorización de estas fases),
- equipos a usar (que cumplan los requerimientos de cualificación),
- posibles problemas (estudiarlos basándose en el peor caso posible),
- controles a cumplir (conocer el estado de control, parámetros de control y márgenes de fallo),
- planes de muestreo (representativos del lote),
- planes de análisis (sobre la base de tamaño, riesgos, etc.),
- criterios de aceptación,
- información pertinente del proceso,

- especificaciones de referencia (dados por las monografías oficiales),
- resumen y conclusión para la validación.

Antes de diseñar el procedimiento de validación, será necesaria una revisión de los pasos críticos en el proceso de fabricación. A modo de ejemplo para comprimidos un análisis simplificado del mismo sería el basado en:

- Homogeneidad y riqueza después de mezclar y antes de comprimir.
- Mantenimiento de la homogeneidad durante el almacenamiento antes de comprimir.
- Efecto de compresión en la uniformidad, dureza, friabilidad, disgregación y disolución.

### **III.6. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN**

Es el documento que describe los propósitos o intenciones para alcanzar el objetivo. Organiza la ejecución de las siguientes fases: cualificación de diseño, cualificación de la instalación, cualificación operacional, cualificación de la prestación y de la documentación implicada.

Entre los puntos que suele incorporar el Plan Maestro de Validación (27) se encuentran los siguientes:

- Introducción
- Alcance de la validación
- Glosario de términos que aparecen en el documento de validación
- Diseño
- Cualificación de las materias primas

- Clasificación ambiental de las instalaciones (aire, temperatura,...)
- Descripción del proceso
- Descripción de los equipos y complementos
- Archivo histórico de los equipos
- Documentación de la instalación y construcciones
- Descripción protocolos
- Listas PNT
- Programas de Plan de validación
- Requerimientos de los protocolos de validación
- Programas de monitorización del medio ambiente
- Procedimientos de ensayos analíticos
- Programa calibración
- Programa formación
- Programa mantenimiento preventivo
- Programa de control de cambios
- Programa de control de documentos
- Personal responsable
- Equipos a cualificar
- Protocolo de validación
- Procedimiento de fabricación
- Firmas de aprobación.

Dependiendo del tipo de validación el Plan Maestro de Validación se compondrá de unas u otras pruebas.

### III.6.1. CUALIFICACIÓN

#### III.6.1.1 IMPORTANCIA

Otro planteamiento de la validación (28,29) es desarrollarla basándose en cuatro apartados o bloques denominados: cualificación del diseño (DQ), cualificación de la instalación (IQ), cualificación de la operación (OQ) y cualificación de la prestación (PQ). **(Ver cuadro número 1)**

En este punto, la traducción del término anglosajón *performance* ha sido difícil, y los diferentes expertos lo han ido traduciendo por cumplimiento, proceso, funcionamiento, pero quizás la que parece más acertada es prestación, es decir la capacidad de prestar un servicio. Algunos autores han ampliado las “Q” con dos más: **Cualificación del Mantenimiento (MQ)** y **Cualificación del cierre de la validación (CQ)**, que habitualmente son incluidas en la PQ. Para ello el sistema se subdivide en subsistemas o unidades indivisibles a las cuales se les aplica el estudio pormenorizado de sus características, cumplimientos, etc. (30).

### **III.6.1.2. SECUENCIA DE LA CUALIFICACIÓN**

1. ORGANIZACIÓN / PLANIFICACIÓN: **PLAN MASTER VALIDACIÓN:**  
CALENDARIOS, RESPONSABLES.
2. CUALIFICACIÓN DEL DISEÑO (**DESIGN QUALIFICATION**)
3. CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (**INSTALLATION QUALIFICATION**)
  - \* CALIBRACIONES
  - \* PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO
4. CUALIFICACIÓN OPERACIONAL (**OPERATIONAL QUALIFICATION**)
5. CUALIFICACIÓN DE LA PRESTACIÓN (**PERFORMANCE QUALIFICATION**)
6. DOCUMENTACIÓN Y CERTIFICACIÓN

**Cuadro 1: Apartados de la validación de un producto.**

FASES DE LA CUALIFICACIÓN	CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	PRUEBAS	DOCUMENTACIÓN
DQ CUALIFICACIÓN DE DISEÑO	Acordar con el proveedor las condiciones, modificaciones, reservar la documentación relacionada,...	Verificar documentalmente que el sistema corresponde a las exigencias definidas y que los elementos críticos han sido tenidos en cuenta,...	Especificaciones técnicas del usuario,...  Documentos Técnicos del equipo: proporcionados por el proveedor (planos, ...)  Manuales Técnicos: mantenimiento, utilización, limpieza, ...
IQ CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN	Identificar que los elementos críticos previstos han sido instalados	Controles estadísticos según proveedor (pruebas,...)  Controles estáticos: equipos, partes,...  Control de calibración	Redacción de los Procedimientos Normalizados de Trabajo: PNTs mantenimiento, utilización, limpieza  Planos, Fichas Técnicas,...  PNTs control de equipo  PNTs calibración  PNTs cambios
OQ CUALIFICACIÓN DE OPERACIÓN	Controlar funciones críticas: velocidad, temperatura, capacidad, ...	Controles estáticos de los componentes sin producto ni placebo  Controles dinámicos con placebo	Manual de operación  Procedimiento de puesta en servicio  Guía de Fabricación (para placebo)  PNTs relacionados
PQ CUALIFICACIÓN DE PRESTACIÓN	Controlar que el equipo funciona con nuestro procedimiento de trabajo, producto y que cumple las especificaciones	Controles dinámicos con producto	Guía de Fabricación (para producto)  PNTs relacionados

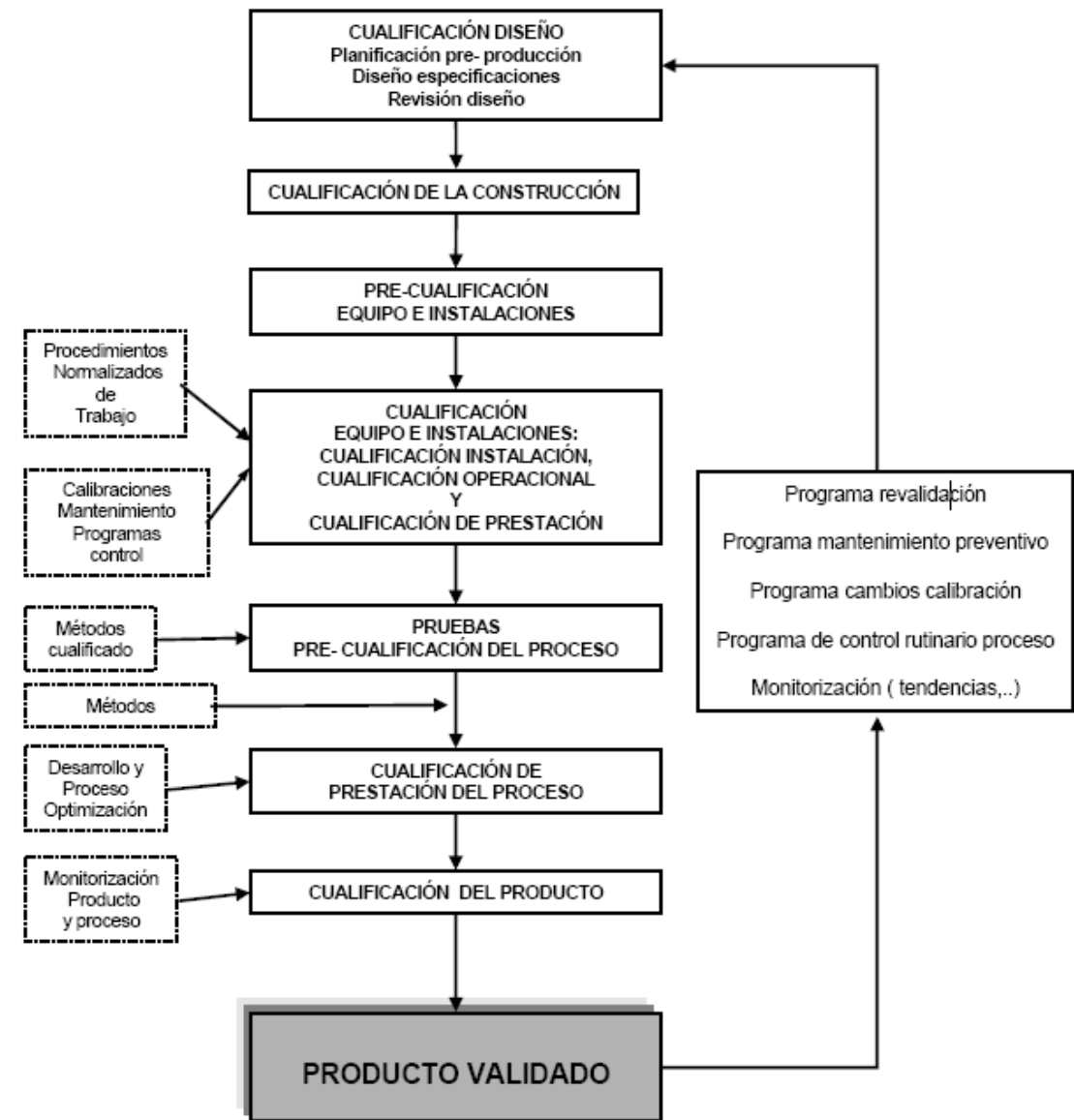
Estos conceptos también han planteado confusiones (31), ya que en ocasiones se ha considerado sinónimos validación y cualificación, y se utilizan para cualquier concepto relacionado con la fabricación.

Respecto a la cualificación de equipos puede hallarse una extensa bibliografía para desarrollarlas, aunque dos guías interesantes son las documentadas en los artículos referenciados como 29 y 32.

En el presente trabajo se respetarán las recomendaciones de la FDA sobre las fases a desarrollar en una validación de un nuevo producto o bien en una validación concurrente de un producto no validado previamente; todas estas fases se han resumido en el **Organigrama número 1**, mostrando gráficamente sus interrelaciones.



## Organigrama 1: FASES DE LA VALIDACIÓN



### **III.6.2. CUALIFICACIÓN DEL DISEÑO (DQ)**

Define los requerimientos, las especificaciones y descripciones de los equipos. Es una fase eminentemente organizativa (saber qué se necesita, qué posibilidades presenta el mercado, qué prestaciones y cómo satisfacen o no las necesidades y, en función del examen llevado a cabo, qué deberá adaptarse), previa a la fase de compra e instalación del equipo. Deberá requerirse previamente a los proveedores ya que sino a posteriori resulta difícil recoger esta información y documentos; incluso si es un equipo a desarrollar por el proveedor deben describirse ahora las especificaciones técnicas.

Si la instalación/equipo estuviera en uso, puede obviarse la DQ del equipo, aunque si fuera necesario llevarla a cabo. Debe incluir:

- Relación de productos fabricados durante el último año: fecha, número de lote y resultado,
- Relación de intervenciones por averías.

### **III.6.3. FASE DE CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (IQ)**

Incluye la documentación completa que demuestra que el equipo está instalado conforme al diseño aprobado previamente y las especificaciones técnicas, normas, códigos y reglamentaciones. Estas actividades se llevan a cabo durante el montaje. Para ello se debe elaborar previamente una planificación de la instalación. La verificación consistirá en: controles, conformidad y contrastación o calibración.

La certificación IQ significa que las instrucciones han sido leídas, comprendidas y el equipo ha sido debidamente instalado, es decir que existe conformidad material pero todavía no se ha puesto en marcha.

#### **III.6.4. FASE DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL/ FUNCIONAL (OQ)**

Es la prueba documentada que establece que el equipo es capaz de funcionar repetidamente dentro de los límites determinados y cumpliendo las especificaciones. Después de que la cualificación de la instalación y **de que la calibración** se hayan completado, es necesario determinar si el equipo o sistema trabaja como se pretendía entre los márgenes operativos. Son ensayos en dinámico es decir con la máquina “en marcha”.

Se hace basándose en dos tipos de ensayos:

1.- Recogida y registro de los valores actuales de los parámetros críticos del equipo, para cada fase, ciclo y punto de consigna, sin placebo.

Comprueba la funcionalidad de base que proporcionan los componentes eléctricos, mecánicos, de instrumentación, comandos de control y de telecomunicación (señalizaciones, secuencias de alarma, paros de emergencia, válvulas y bombas).

2.- Pruebas de puesta en marcha con placebo

Es una simulación de las condiciones normales de trabajo. Se probarán las condiciones de trabajo normales, condiciones de trabajo escalonadas (con diferentes condiciones de sobrecalentamiento, sobrecarga, altas vibraciones, alarmas, paros de emergencia).

### **III.6.5. CUALIFICACIÓN DE PRESTACIÓN (PQ)**

Programa documentado para demostrar que una operación, cuando se lleva a cabo entre unos parámetros determinados, cumplirá perfectamente la función propuesta y cumplirá los criterios de aceptación predeterminados repetitivamente, para cada una de las localizaciones y situaciones previstas (funcionamiento normal y extremo).

Una vez transcurrido cierto tiempo de funcionamiento, es necesario demostrar que el sistema se ha mantenido y calibrado de forma adecuada con el fin de no perder las especificaciones funcionales.

### **III.6.6. ANÁLISIS E INFORME**

Tras el cumplimiento y verificación satisfactoria de cada control y certificación, se redacta un informe completo compilado incluyendo los resultados, fallos, revisiones, puntos mejorados, mejoras a realizar en un futuro y las conclusiones completas.

### **III.6.7. CERTIFICACIÓN**

El paso final es tener el equipo y sistema certificado y aceptado por el Comité de Validación. En este momento la instalación está validada e inspeccionable según las NCF por la FDA o la UE.

Archivo: Responsable de Validación.

## **III.7. OPTIMIZACIÓN DE LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN**

Realmente, hoy nadie se conforma con sólo validar un proceso, siempre se intenta optimizar a la vez el procedimiento de elaboración, con lo cual se

aporta alguna ventaja o mejora al proceso de fabricación sin alterar sus especificaciones fundamentales (dosis, biodisponibilidad, etc.) en caso de productos existentes o si son nuevos buscando una mayor eficacia y rentabilidad del proceso.

Así, **optimizar, será obtener una eficiencia máxima del proceso manteniendo el estándar de calidad.** La idea *“siempre debería considerarse la posibilidad de que haya una forma distinta de hacerlo mejor”* (33) es muy válida a tener en cuenta en los trabajos de validación, con lo cual debería aplicarse esta metodología de optimización en las revalidaciones periódicas o revalidación por cambios. Por otra parte, no debe perderse la idea de que *“un proceso óptimo es aquél que permite obtener un producto con la calidad establecida al mínimo coste”* (33); con lo cual no sólo es interesante desde un punto de vista farmacéutico sino que la optimización es imprescindible para cualquier proyecto.

La calidad de diseño debería establecerse tan pronto como fuese posible durante la fase de desarrollo, porque los cambios lote a lote cuestan tiempo y dinero. La experiencia adquirida de tales cambios conforma el proceso de optimización, pero no puede definirse como validación. Un proceso con continuos cambios y que no ha sido exactamente fijado no puede ser validado (34,35). Es necesario, entonces, aunar los objetivos del departamento de desarrollo e investigación, para dar lugar a unos resultados que deberían ir en torno a:

- Confirmación de la fórmula y forma farmacéutica.

- Confirmación para empezar la fabricación de los lotes industriales.
- Descripción y fijación del proceso (parámetros de calidad, proceso, etc.).
- Bases para desarrollar la validación.

Los objetivos del desarrollo son: establecer las especificaciones del producto, la calidad de diseño, los parámetros críticos, los parámetros control de proceso, las vías de optimización y de escalado del proceso.

Los objetivos de optimización son:

- Encontrar los posibles puntos críticos de la formulación durante el desarrollo de la fórmula para evitar que aparezcan más tarde.
- Mejorar, dentro de lo posible, los aspectos de calidad del producto.
- Marcar tolerancias para los parámetros de proceso.
- Mejorar el procedimiento de fabricación hacia un ahorro económico. Ejemplos de parámetros para optimizar son: flujo de un granulado, tiempos de disolución, tiempos de disgregación, etc.

Por lo tanto, muchas veces se ha considerado la optimización del proceso como una consecuencia natural del estudio de validación, que ha sido tratado científicamente en base a las variables del proceso y su control (36).

Finalmente, la optimización es la gran respuesta de la validación a las personas que en sus inicios la vieron como una traba a la competitividad económica de la empresa. Realmente la optimización demuestra que *“la calidad es barata”* (27).

### III.8. HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS ÚTILES PARA LA VALIDACIÓN Y LA OPTIMIZACIÓN FARMACÉUTICA

Hay muchas herramientas que pueden utilizarse como parte de una validación (37,38): cartas de control, estudios de capacidad, diseño de experimentos, análisis de tolerancias, diseño de métodos robustos, análisis modal de fallos y efectos, planes de muestreo y pruebas de fallos.

Aunque es útil detenerse en las causas de las **no conformidades**<sup>8</sup> del laboratorio farmacéutico, éstas suelen ocurrir por **errores**<sup>9</sup> que cometen los operadores (entonces evitables) o por **exceso de variación del proceso**<sup>10</sup> (más difíciles de evitar). Obtener un proceso que cumpla repetitivamente las especificaciones requiere una aproximación equilibrada usando herramientas de pruebas de fallos y de reducción de la variabilidad. Cuando una falta de conformidad ocurre a causa de un error, debería utilizarse **métodos de pruebas de fallos**<sup>11</sup>. Sin embargo, algunas no conformidades no son resultados de errores, sino que son resultado de **variabilidades excesivas del proceso**. Para reducir la variación y dirigir adecuadamente un proceso se requiere identificar el proceso y sus características controlando las entradas variables (inputs) y estableciendo controles en dichas entradas para asegurar que las salidas (outputs) cumplan los requerimientos. Una respuesta del plan de validación es el desarrollo de un plan de control: la fase final del proceso de validación requiere demostrar que el plan funciona (es decir que el proceso

---

<sup>8</sup> No cumplimiento de las especificaciones del producto final (pureza química y microbiológica, estabilidad etc) conforme al diseño.

<sup>9</sup> Acciones desacertadas, equivocaciones y juicios falsos.

<sup>10</sup> Proceso fuera de control estadístico.

<sup>11</sup> Estos métodos intentan hacer imposible que ocurra un error o al menos que si ocurre no sea indetectable

proporciona los resultados previstos). Una herramienta será el estudio de **capacidad de calidad de un proceso o de una máquina** (39,40) concreta.

### III.8.1. CAPACIDAD DE PROCESO

Mide la aptitud para cumplir la especificación repetitivamente; es apropiada para características mensurables donde la ausencia de conformidad se debe a variaciones fuera de control o a la variabilidad del proceso. El análisis debe realizarse no sólo en condiciones normales, sino también para las **peores condiciones** (*worst case*); así, en caso de errores potenciales durante la fabricación, las pruebas pueden demostrar que los métodos designados para prevenir los errores funcionan.

Los índices de capacidad de máquina relacionan las tolerancias del producto ( $C_p$ ) o el **nivel de centraje** de la máquina en el valor nominal ( $C_{pk}$ ) con la capacidad de la máquina respecto a la variable estudiada. Se considera que un proceso es capaz siempre que el índice supere la unidad.<sup>12</sup>

LTS = Límite tolerancia superior

LTI = Límite de tolerancia inferior

$m$  = media del proceso

$\sigma$  = desviación estándar del proceso.

El  $C_{pk}$  indica la dispersión del proceso además de controlar que no se excedan las especificaciones, ya que un proceso no centrado puede dar un valor de  $C_p$  mayor de uno y sin embargo existir valores que se salgan del intervalo de tolerancia.

---

<sup>12</sup> Aunque actualmente el grado de exigencia de calidad en el sector farmacéutico impone que supere 1,33 para decir que una máquina es capaz ( $\pm 4\sigma$ ), mientras que para el proceso se asigna 1,0 ( $\pm 3\sigma$ ). En otras industrias incluso se requiere superar 1,67 ( $\pm 5\sigma$ ) y las últimas tendencias en ingeniería de calidad requieren 2 ( $\pm 6\sigma$ ).



Cuanto más centrado se encuentre el proceso más se acercará la media al valor nominal, por lo que  $C_{pk}$ , siempre será menor que  $C_p$ , pudiendo llegar a ser cero, si estuviese el proceso centrado sobre un extremo del intervalo de tolerancias y negativo si se encontrara fuera de tolerancias.

El objetivo se basará, para las características medibles de los productos farmacéuticos, **en optimizar la media y reducir la variación del proceso**. Optimizar el proceso puede ser centrarlo, maximizar o minimizar la media según convenga. Pero en todos los casos se requiere asegurar que todas las unidades están dentro de especificaciones. Reducir las variaciones requiere que se alcance un proceso capaz y estable y que se mantenga entre especificaciones. A pesar de la gran variedad de herramientas estadísticas aplicables a la validación y optimización de los procesos, es de resaltar que la mayoría de trabajos publicados para la optimización de comprimidos utilizan el diseño factorial (41,42) y las superficies de respuesta (43) por su sencillez y fácil aplicación, frente a otros métodos de mezclas o combinatorias más elaboradas (44,45).

### **III.9. ¿Y DESPUÉS DE LA VALIDACIÓN QUÉ...?**

Después de lo expuesto, se puede comprobar la incidencia e implicación económica de las validaciones en la rentabilidad empresarial del laboratorio farmacéutico; tanto el trabajo como los recursos destinados a la validación como el desembolso al adquirir nuevos equipos están perfectamente compensados por la seguridad de obtener un producto final de calidad.

El principal objetivo de cualquier empresa, farmacéutica o no, es producir productos de calidad al mínimo coste posible. Para lograr este objetivo la filosofía de la validación es esencial. La industria farmacéutica utiliza materiales caros, instalaciones y equipos sofisticados y personal altamente cualificado, todo lo cual hace imprescindible el uso eficiente de estos recursos para la supervivencia de la compañía. El coste de los fallos de producto (rechazos, reprocesos, retiradas, reclamaciones) es una parte significativa del coste directo de producción. Y éste es uno de los únicos puntos de que se dispone para mejorar la productividad (36) y la competitividad en la industria del futuro. La industria farmacéutica y su ámbito está movilizada para definir y realizar una mejor validación con un mínimo coste (46).

La experiencia demuestra que la necesidad de validar debe unirse a otros ámbitos de la industria:

- Integración de las estrategias de validación en la estrategia industrial y económica.
- Transferencia o reagrupamiento de lugares de producción con modificaciones o revalidaciones de los equipos. Puntualizar claramente las modificaciones y su documentación para hacerlos conforme a la reglamentación en vigor. Establecer la estrategia de validación para una transferencia o cambio de equipo, de ingredientes, de tamaño de lote, etc. Analizar y definir la necesidad real de la validación y ejecutar la validación.
- Nuevos sistemas de soporte de validación para equipos complejos proporcionados por proveedores (por ej. máquinas de comprimir automatizadas, líneas de acondicionado, etc.).

- La liberación paramétrica para un proceso del cual está totalmente controlada su evolución.

Y como consideración final, vale la pena reflexionar sobre las consideraciones transmitidas por el profesor Cemeli en la conclusión de su capítulo (47):

*“...la validación tiende a garantizar la calidad del medicamento. Exige un cúmulo de requisitos que deben cumplirse en cada momento de fabricación y control, a base de comprobaciones **lógicamente** establecidas y **rígidamente** verificadas. No obstante **no constituye innovación en modo alguno**, pues desde siempre la industria farmacéutica consciente de su grado de responsabilidad, ha actuado en el sentido de vigilar y mejorar la calidad del medicamento”.*

## **IV. PARTE EXPERIMENTAL**

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
<b>U.O.P.: 100 MI</b> CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: <b>777</b>

CONTENIDO:

1. Objetivo
2. Alcance.
3. Responsabilidades.
4. Consideraciones Preliminares.
5. Equipos de Manufactura.
6. Descripción del proceso.
  - 6.1 Fórmula del producto.
  - 6.2 Diagrama del producto
  - 6.3 Descripción.
7. Plan de muestreo
8. Ensayos a la mezcla final.
 

Tratamiento de resultado Concentración del Principio Activo en la Mezcla Final
9. Desviaciones.
10. Recomendaciones.
11. Datos sobre calificación del equipo.

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
<b>U.O.P.: 100 MI</b> CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

## 1. OBJETIVO

Demostrar que el proceso de recubrimiento de tabletas de naproxeno sódico 500 mg proporciona un producto capaz de cumplir sus especificaciones de manera constante y reproducible

## 2. ALCANCE

Aplica sobre el proceso de fabricación, hasta envasado primario, del producto naproxeno sódico 500 mg .

## 3. RESPONSABILIDADES.

Las diferentes responsabilidades del proceso de validación son asumidas por los siguientes comités, equipos o técnicos:

- Comité de validación.
- Equipo de validación.
- Responsables de validación.
- Responsables del departamento de garantía de la calidad.
- Responsables del departamento de control de calidad.
- Coordinador: Director técnico.

Responsable Acción	Coordinador	Comité de Validación	Equipo de Validación	Responsable de Validación	Garantía de Calidad	Control de Calidad
1. Elaborar el protocolo.			S.I.		R.	
2. Revisar el protocolo.		R.				
3. Autorizar el protocolo	R.					
4. Realizar operaciones y registrar datos			R.			
5. Verificar operaciones.				R.		
6. Adjuntar certificados y gráficos.			R.C.	R.C.		
7. Muestreo y control microbiológico						R.
8. Prepara informe técnico.			S.I.	R.		
9. Otorgar calificación y dictamen.	R.C.	R.C.				
10. Emitir certificados de validación.	R.C.	R.C.			R.I.	

ABREVIATURAS: "R" = Responsable.

"R.C."= Responsabilidad Compartida.

"S.I."= Suministra Información.

"R.I."= Recibe Información.

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

#### 4. CONSIDERACIONES PRELIMINARES.

La validación desarrollada corresponde al tipo concurrente, evaluando los siguientes lotes comerciales:

#	Nº Lote	Fabricación Operario	Tableteado Operario	Recubrimiento Operario
1º	001054	P.Chocce	A. Flores	O. Sánchez
2º	001064	P.Chocce	A. Flores	O. Sánchez
3º	001104	P.Chocce	A. Flores	O. Sánchez

#### 5. EQUIPOS DE MANUFACTURA.

A continuación se relacionan los equipos de manufactura que se utilizan en la fabricación de naproxeno sódico 500 mg según la Guía de Fabricación

EQUIPO	PROCESO
Mezclador Guedu	granulación
Estufa Eléctrica	Secado
Granulador Frewit mg-203	Molienda
Mezclador v-Siam	Mezcla
Tableteadora excéntrica Stokes	compresión
Agitador Premier	recubrimiento
Grageadora Accela-Cota	recubrimiento



LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>		
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777	

## 6. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO.

### 6.1. Formula del producto.

La fórmula cualitativa y cuantitativa para naproxeno sódico 500 mg corresponde a un tamaño de lote estándar de 100 000 tabletas, teniendo como peso nominal del granel final previo al tableado de 70,800 kg; peso por tabletas sin recubrimiento de 708 mg y peso de tableta recubierta de 735,3 mg.

#### NÚCLEO

#### 100 000 TAB

#### 1 TAB

5410196	NAPROXENO SÓDICO	55,000	Kg	550,000	Mg
5410525	POLIVINILPIRROLIDONA K-30	3,040	Kg	30,400	Mg
5410305	CELULOSA MICROCRISTALINA	9,900	Kg	99,000	Mg
5410602	TALCO	2,520	Kg	25,200	Mg
5410482	MAGNESIO ESTEARATO	0,340	Kg	3,400	Mg
	PESO TEÓRICO DEL GRANEL	70,800	Kg	708,000	Mg
	PESO TEÓRICO DEL NÚCLEO			708,000	Mg

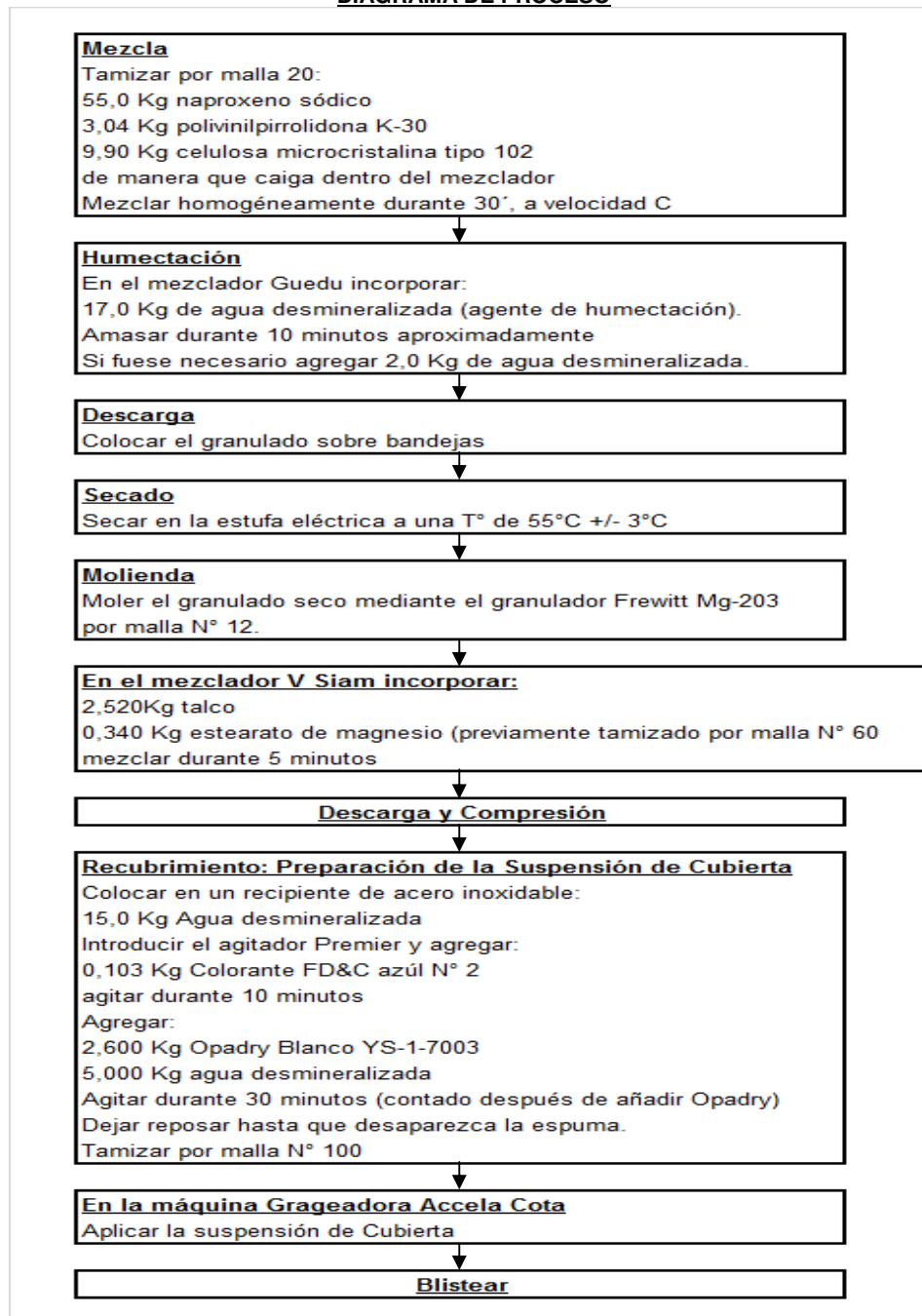
#### TABLETA RECUBIERTA

5410514	OPADRY BLANCO YS-1 7003	2,600	Kg	26,000	Mg
5410338	COLORANTE AZUL #2	0,130	Kg	1,300	Mg
	PESO TEÓRICO DEL GRANEL	2,730	Kg	27,30	Mg
	PESO POR TABLETA RECUBIERTA			735,300	Mg

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

## 6.2. Diagrama del Proceso/Descripción.

### DIAGRAMA DE PROCESO



LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

#### **DESCRIPCIÓN DEL RECUBRIMIENTO**

#### **Fórmula de recubrimiento y verificación de materias primas**

Componentes:

Opadry blanco YS – 1-- 7003	(1)	2,600 Kg.
Colorante FD&C azul N° 2	(2)	0,130 Kg.
Agua desionizada	(3)	20,000 Kg.

#### **Máquina: agitador premier**

- Colocar en un recipiente de acero inoxidable 15 kg de agua desionizada, introducir en el agitador premier. Iniciar la agitación y agregar 0,130 Kg de colorante FD&C azul N° 2.
- Agitar durante 10 minutos hasta completa disolución.
- Una vez disuelto colorante y sin detener la agitación, agregar 2,600 Kg de opadry blanco YS-1-7003, sobre el vórtice formado por el agitador evitando que el polvo flote sobre la superficie. Agregar también el saldo de 5 Kg de agua desionizada.
- Continuar agitando durante 30min contados después de añadir el opadry.
- Una vez finalizado el tiempo de agitación dejar la suspensión en reposo hasta que la espuma desaparezca, luego trasvasarla al recipiente final de aplicación, tamizando a través de una malla N° 100. Importante: se recomienda no utilizar molino coloidal.
- En caso de no utilizar la suspensión el mismo día de su preparación se debe mantenerla en cuarto frío hasta el día siguiente.

#### **Aplicación de la suspensión de cubierta:**

- Máquina de recubrimiento ACCELA-COTA

#### **A) Operaciones en el spray tab. :**

Colocar los controles en los sgtes parámetros:

- Interruptor del aire atomizador : on
- Regulador del aire atomizador hasta  
llegar a 35 psi en el manómetro :
- Válvula de ingreso : apagado
- Válvula de retorno : apagado
- Velocidad de bomba peristáltica : 5
- Interruptor de bomba peristáltica : on
- Dejar recirculando la suspensión durante 5 minutos.

**B) Operaciones en los atomizadores:**

- Caudal de aplicación: +/- 60 g/min. 2 atomizadores.
- Referencia de apertura: Atomizador interno : ..... golpes  
Atomizador externo: ..... golpes

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

**C) operaciones en el bombo:**

- Colocar los núcleos en el bombo.
- Encender los inyectores y extractores de aire
- Regular el termostato hasta que la  $t^{\circ}$  de ingreso de aire marque  $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ . y la temperatura en lecho de núcleos sea  $45 \pm 3^{\circ}\text{C}$ .
- Colocar los atomizadores dentro del bombo a una distancia aproximada de 25 cm. del lecho de los núcleos.
- La velocidad inicial del bombo al inicio de la aplicación será de 3,0 rpm y posteriormente a criterio del operador (aprox. 30' de iniciada la aplicación) se aumentará a 3,5 rpm.
- Proceder a pulverizar la suspensión.
- Una vez terminada la aplicación de la suspensión, procederá a disminuir la velocidad del bombo a 3,0 rpm.
- Detener la inyección y extracción de aire y continuar girando durante 5 minutos, luego detener la rotación del bombo.
- Pesar 50 tabletas y registrar el peso promedio.
- Descargar el producto en envases rotulados y provistos con bolsa de polietileno, cerrar herméticamente y almacenar en ambiente de  $t^{\circ}$  y humedad controlada.

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

## 7. PLAN DE MUESTREO.

Etapa		Pruebas	Puntos de muestreo	# Pruebas x Segmento	Cantidad de muestra por segmento
Mezcla final	Granulación Seca	Concentración del Principio Activo	9 puntos uniformemente distribuidos durante la descarga del granel	3 pruebas por segmento	01 determinación por punto de muestro de +/- 1,0 g
		Humedad	3 puntos uniformemente distribuidos durante la descarga del granel	1 pruebas por segmento	+/- 1,0 g
	Mezclado y Lubricación	Concentración del Principio Activo	9 puntos uniformemente distribuidos durante la descarga del granel	3 pruebas por segmento	01 determinación por punto de muestro de +/- 1,0 g
		Humedad	3 puntos uniformemente distribuidos durante la descarga del granel	1 pruebas por segmento	+/- 1,0 g
Tableteado	Inicio Medio Final	Aspecto	3 veces	1 vez	48 tabletas
		Peso	6 veces x 20 tab	2 veces	
		Espesor	6 veces x 5 tab	2 veces	
		Dureza	6 veces x 5 tab	2 veces	
		Friabilidad	6 veces x 5 tab	2 veces	
		Desintegración	3 vez x 6 tab.	2 veces	48 tabletas
		Disolución	3 vez x 6 tab	1 vez	
		Concentración de principio activo	3 determinaciones	3 determinaciones	
Recubrimiento	Inicio Medio Final	Aspecto	1 vez	20 tabletas	-
		Peso	3 veces x 20 tab	60 tabletas	-
		Dimensiones	3 vez x 10 tab	30 tabletas	-
		Desintegración	1 vez x 6 tab	8 tabletas	8 tabletas
		Disolución	2 vez x 6 tab	16 tabletas	12 tabletas
		Uniformidad	3 vez	24 tabletas	12 tabletas
		Dosaje	1 vez	30 tabletas	30 tabletas

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

## 8. ENSAYOS A LA MEZCLA FINAL.

1º Lote : 001054	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO			CONCLUSION
			Inicio	Medio	Final	
	Humedad ( Granulación Seca)	Entre 2,25% - 6,75%	5,6%	5,5%	5,7%	Cumple
	Concentración del Principio Activo en la Mezcla y Lubricación	Entre 90% - 110%	100,41%	100,47%	100,43%	Cumple
	Humedad ( Mezclado y Lubricación)	Entre 2,25% - 6,75%	5,8%	5,9%	5,7%	Cumple

2º Lote : 001064	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO			CONCLUSION
			Inicio	Medio	Final	
	Humedad ( Granulación Seca)	Entre 2,25% - 6,75%	5,8%	5,9%	5,8%	Cumple
	Concentración del Principio Activo en la Mezcla y Lubricación	Entre 90% - 110%	101,46%	101,50%	101,38%	Cumple
	Humedad ( Mezclado y Lubricación)	Entre 2,25% - 6,75%	5,8%	5,7%	5,6%	Cumple

3º Lote : 001054	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO			CONCLUSION
			Inicio	Medio	Final	
	Humedad ( Granulación Seca)	Entre 2,25% - 6,75%	5,2%	5,1%	5,3%	Cumple
	Concentración del Principio Activo en la Mezcla y Lubricación	Entre 72,4% - 81,6%	100,41%	100,21%	99,16%	Cumple
	Humedad ( Mezclado y Lubricación)	Entre 2,25% - 6,75%	5,1%	5,2%	5,1%	Cumple

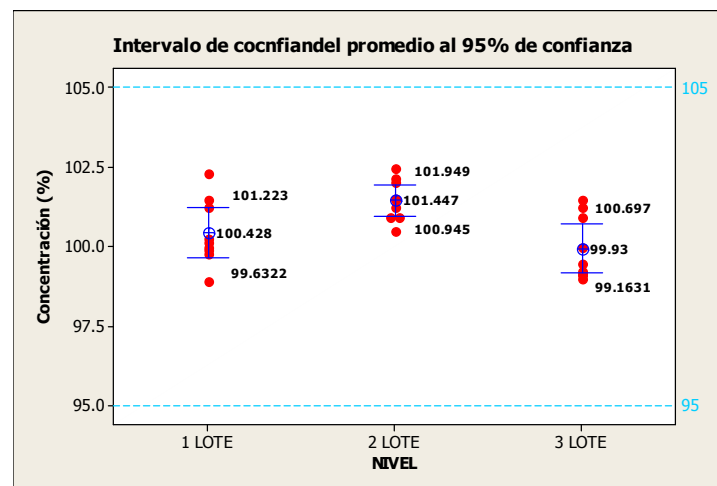
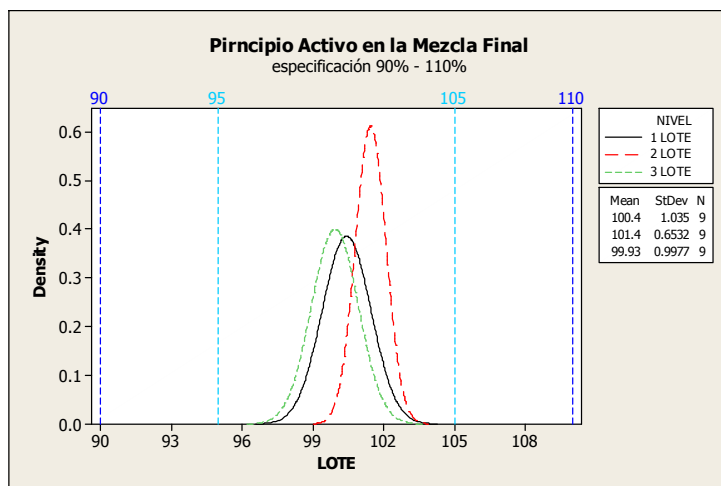
LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

### Tratamiento de resultado Concentración del Principio Activo en la Mezcla Final

#### ➤ Principio Activo

Especificación: Entre 90% - 110% (100 % Teórico)

	Inicio			Prom	Medio			Prom	Final			Prom	Promedio	DSR%
1 LOTE	100.12	101.21	99.89	100.41	100.23	98.89	102.30	100.47	101.45	99.98	99.78	100.40	100.43	1.03
2 LOTE	101.48	100.89	102.01	101.46	101.47	100.89	102.13	101.50	102.45	101.23	100.47	101.38	101.45	0.64
3 LOTE	101.23	100.89	99.12	100.41	99.23	101.45	99.96	100.21	99.45	98.96	99.08	99.16	99.93	1.00



Gráficamente podemos observar que el principio activo en la mezcla final es reproducible en el intervalo 95% - 105% debido a que los intervalos de confianza de los promedios de los lotes evaluados se encuentran dentro de dicho intervalo.

Intervalo de confianza de los promedios: 1º Lote < 99,63% - 101,22%> 2º Lote < 100,09% - 101,95%> 3º Lote < 99,16% - 100,07%>



LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

## 9. Ensayos a la compresión.

	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS			CONCLUSION
			Inicio	Medio	Final	
1ª LOTE	Aspecto	Tabletas oblongas de color blanco con ranura en una de sus caras	Conforme	Conforme	Conforme	Cumple
	Peso	687,2mg - 729,8mg (708,5mg Teórico )	716,1 mg	717,9 mg	720,4 mg	Cumple
	Espesor	Entre 4,9mm - 5,3mm (5,1 Teórico)	5,18 mm	5,14 mm	5,14 mm	Cumple
	Dureza	7Kp - 17 Kp (12kp teórico)	11,0	11,4	11,2	Cumple
	Friabilidad	Menor a 0,5%	0,04%	0,05%	0,08%	Cumple
	Desintegración	Menor a 20 minutos	11	12	13	Cumple
	Disolución	Q mayor o igual a 80% en 45 minutos	98,8%	99,5%	98,8%	Cumple
	Concentración del principio activo	90% - 110%	101,2%	101.1%	100.85%	Cumple
2ª LOTE	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS			CONCLUSION
			Inicio	Medio	Final	
	Aspecto	Tabletas oblongas de color blanco con ranura en una de sus caras	Conforme	Conforme	Conforme	Cumple
	Peso	687,2mg - 729,8mg (708,5mg Teórico )	721,6 mg	720,4 mg	720,4 mg	Cumple
	Espesor	Entre 4,9mm - 5,3mm (5,1 Teórico)	5,07 mm	5,04 mm	5,05 mm	Cumple
	Dureza	7Kp - 17 Kp (12kp teórico)	11,8	11,2	11,1	Cumple
	Friabilidad	Menor a 0,5%	0,03%	0,02%	0,02%	Cumple
	Desintegración	Menor a 20 minutos	8	8	8	Cumple
3ª LOTE	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS			CONCLUSION
			Inicio	Medio	Final	
	Aspecto	Tabletas oblongas de color blanco con ranura en una de sus caras	Conforme	Conforme	Conforme	Cumple
	Peso	687,2mg - 729,8mg (708,5mg Teórico )	713,4 mg	714,8 mg	712,6 mg	Cumple
	Espesor	Entre 4,9mm - 5,3mm (5,1 Teórico)	5,15 mm	5,16 mm	5,14 mm	Cumple
	Dureza	7Kp - 17 Kp (12kp teórico)	10,1	10,7	10,5	Cumple
	Friabilidad	Menor a 0,5%	0,06%	0,09%	0,09%	Cumple
	Desintegración	Menor a 20 minutos	8	9	9	Cumple
	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS			CONCLUSION
			Inicio	Medio	Final	
	Disolución	Q mayor o igual a 80% en 45 minutos	97,2%	97,4%	97,24%	Cumple
	Concentración del principio activo	90% - 110%	100,43%	101,08%	100,34%	Cumple

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

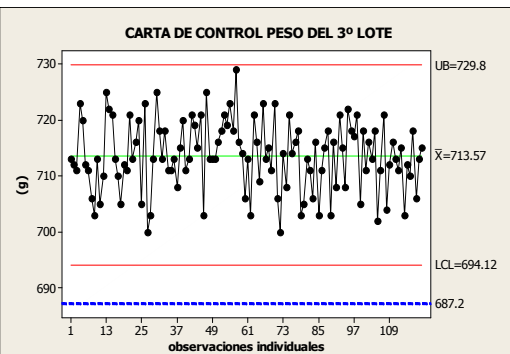
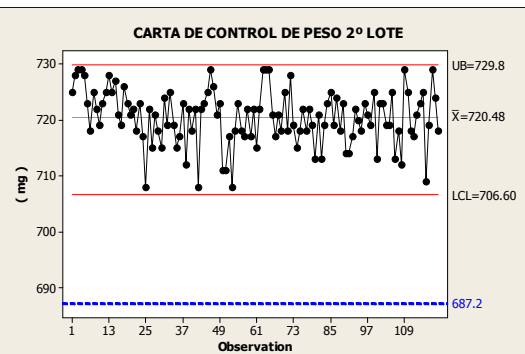
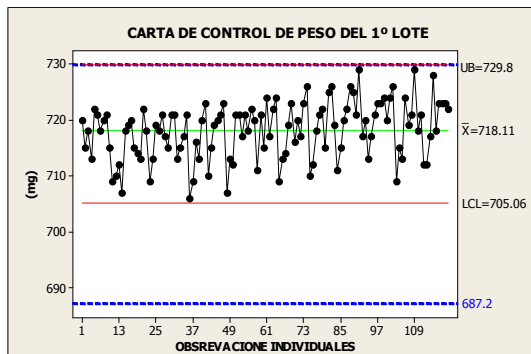
➤ Peso

Especificación: Entre 687,2mg - 729,8mg (708,5mg Teórico )

1 LOTE						
	INICIO		MEDIO		FINAL	
1	720	722	723	724	725	724
2	715	718	710	717	726	726
3	718	709	715	722	719	709
4	713	713	719	724	711	715
5	722	719	720	709	715	713
6	721	718	721	713	720	724
7	718	721	723	714	722	719
8	720	717	707	719	726	721
9	721	715	713	723	725	729
10	715	721	712	716	721	718
11	709	721	721	720	729	721
12	710	713	721	717	717	712
13	712	715	717	723	720	712
14	707	717	721	726	713	717
15	718	721	718	710	717	728
16	719	706	722	712	721	718
17	720	709	720	718	723	723
18	715	716	711	721	723	723
19	714	713	721	722	724	723
20	713	720	715	715	720	722
Promedio	716.10		717.88		720.35	

2LOTE						
	INICIO		MEDIO		FINAL	
1	725	722	722	715	721	723
2	728	718	708	722	713	723
3	729	723	722	729	719	719
4	729	717	723	729	723	719
5	728	708	725	729	725	725
6	723	722	729	721	719	713
7	718	715	726	717	724	718
8	725	721	721	721	718	712
9	722	718	723	718	723	729
10	719	715	711	725	714	725
11	723	724	711	718	714	718
12	725	719	717	728	717	717
13	728	725	704	719	722	721
14	725	719	718	715	720	723
15	727	715	723	718	718	725
16	721	717	718	722	723	709
17	719	723	717	718	721	719
18	726	712	722	722	719	729
19	723	722	717	719	725	724
20	721	718	722	713	713	718
Promedio	721.43		719.93		720.00	

3LOTE						
	INICIO		MEDIO		FINAL	
1	713	721	713	713	713	711
2	712	713	721	703	711	716
3	711	716	719	721	706	713
4	723	720	715	716	716	718
5	720	705	721	709	703	702
6	712	723	703	723	711	711
7	711	700	725	713	715	721
8	706	703	713	715	718	704
9	703	713	713	711	703	712
10	713	725	713	723	716	716
11	705	718	716	706	708	713
12	710	713	718	700	721	711
13	725	718	721	714	715	715
14	722	711	719	708	708	703
15	721	711	723	721	722	712
16	713	713	718	714	718	710
17	710	708	729	716	717	718
18	705	715	716	718	721	706
19	712	720	714	703	705	713
20	711	711	706	705	718	715
Promedio	713.38		714.70		712.63	



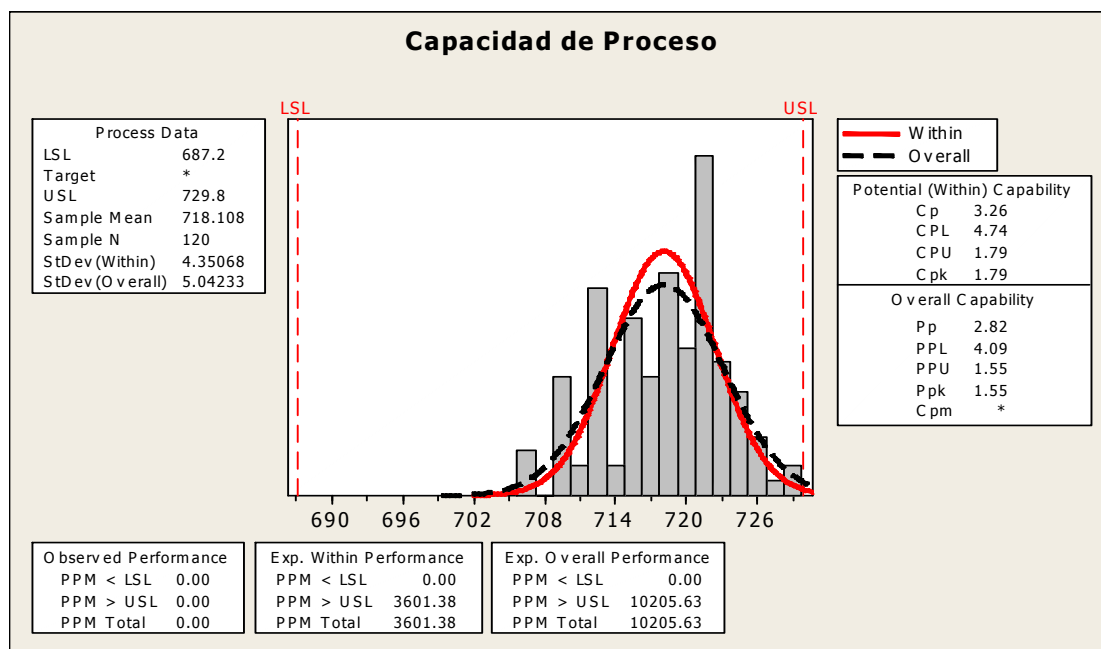
Como observamos en los gráficos de control podemos afirmar que los pesos se encuentran ligeramente hacia el límite superior, pero se encuentran bajo control y dentro de especificación.

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

1º LOTE: PESO

Especificación: 687,2 mg – 729,8 mg.  
 Limite de control: 705,06 mg – 729,8 mg  
 Cpl 4,74  
 Cpu 1,79  
 Cpk : 1,79

Probabilidad que los peso de la tableta se encuentre dentro de especificación es de 99,999%

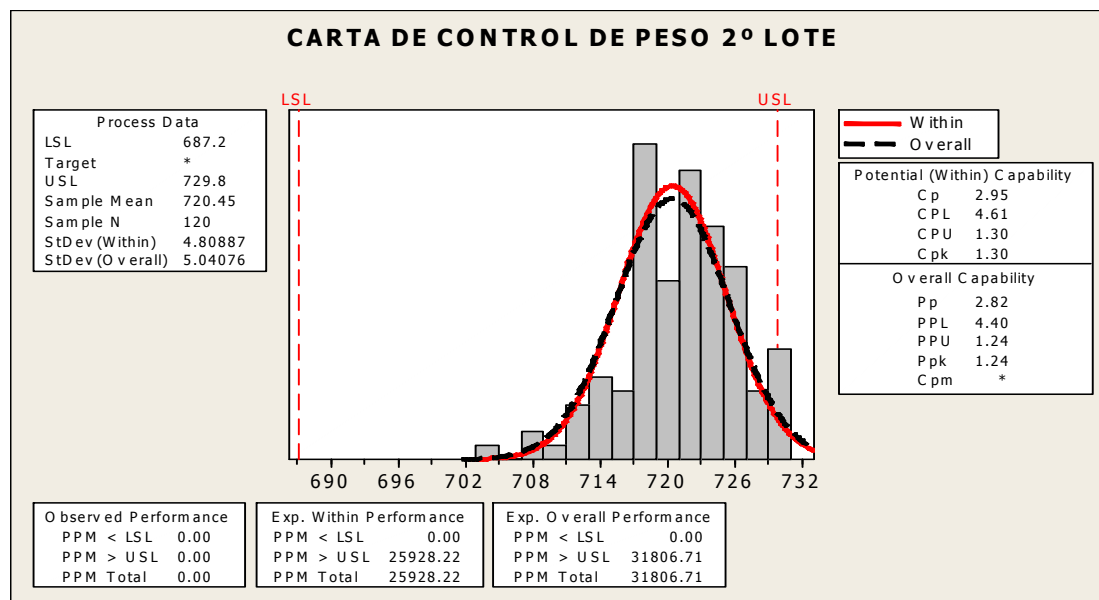


LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

2º LOTE: PESO

Especificación: 687,2 mg – 729,8 mg.  
 Limite de control: 706,60 mg – 729,8 mg  
 Cpl 4,61  
 Cpu 1,3  
 Cpk : 1,3

Probabilidad que los peso de la tableta se encuentre dentro de especificación es de 99,999%

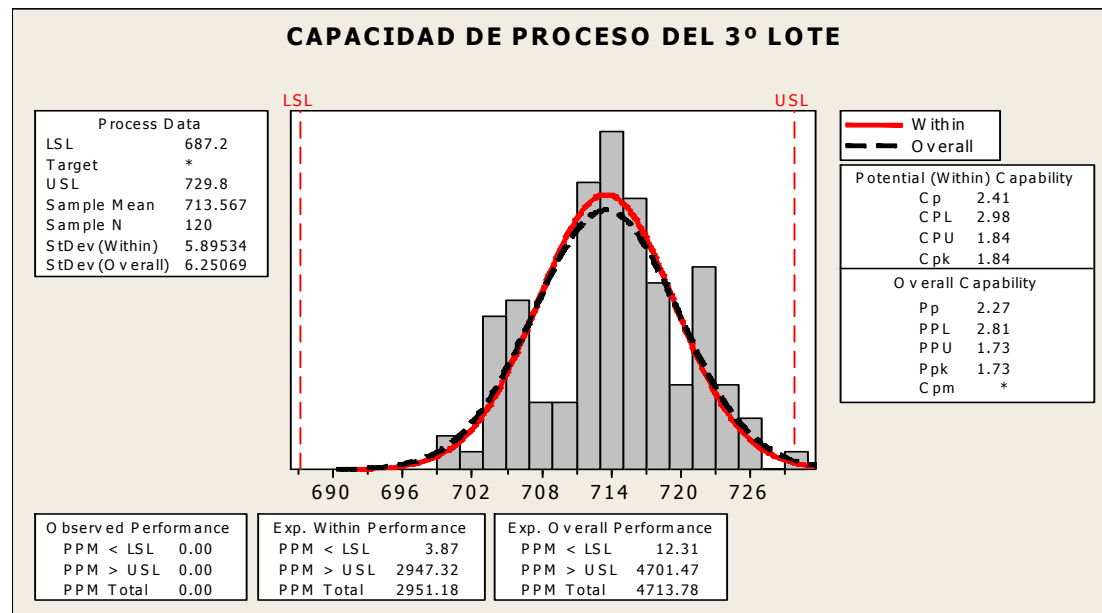


LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

3º LOTE: PESO

Especificación: 687,2 mg – 729,8 mg.  
 Limite de control: 694,12 mg – 729,8 mg  
 Cpl 2,99  
 Cpu 1,84  
 Cpk : 1,84

Probabilidad que los pesos de la tableta se encuentren dentro de especificación es de 99,999%

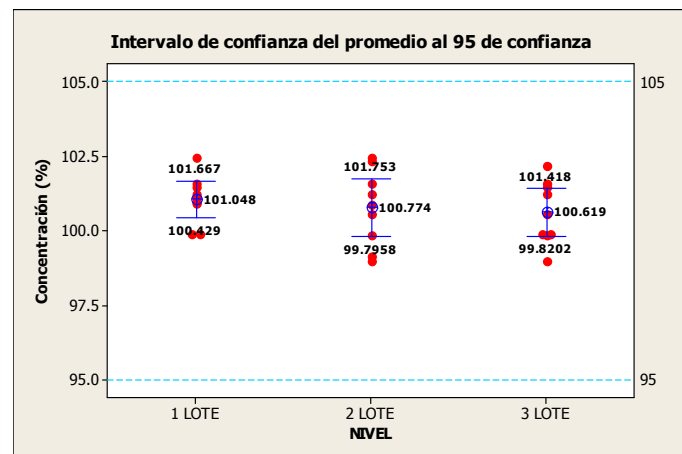
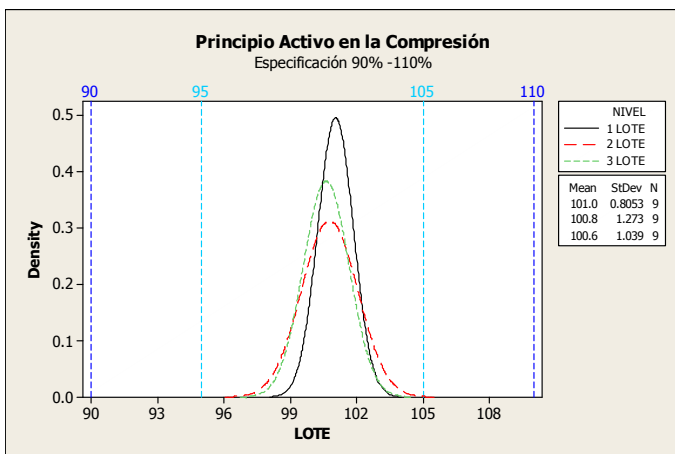


LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

➤ Principio Activo

Especificación: Entre 90% - 110% (100 % Teórico)

	Inicio			Prom	Medio			Prom	Final			Prom	Promedio	DSR%
1 LOTE	101.23	100.89	101.47	101.20	99.89	102.46	100.94	101.10	99.89	101.56	101.10	100.85	101.05	0.80
2 LOTE	102.34	98.99	102.46	101.26	100.87	100.56	101.23	100.89	101.56	99.84	99.12	100.17	100.77	1.26
3 LOTE	99.89	101.56	99.84	100.43	100.56	101.46	101.23	101.08	99.89	98.99	102.15	100.34	100.62	1.03



Gráficamente podemos observar que el principio activo en la compresión es reproducible en el intervalo 95% - 105% debido que los intervalos de confianza de los promedios de los lotes evaluado se encuentra dentro de dicho intervalo.

Intervalo de confianza del los promedios      1º Lote < 100,42% - 101,68%>      2º Lote <99,79% - 101,75%>      3º Lote <99,82% - 101,42%>

LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

## 10. Ensayos en el recubrimiento.

	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS			CONCLUSION
			Inicio	Medio	Final	
1ª LOTE	Aspecto	Tabletas oblongas, con ranura en una cara, recubiertas de color azul.	Conforme	Conforme	Conforme	Cumple
	Peso	706,2 mg - 749,84mg (728mg Teórico )	724,1 mg	723,4 mg	735,6 mg	Cumple
	Espesor	Entre 4,9mm - 5,3mm (5,1 Teórico)	5,18 mm	5,14 mm	5,14 mm	Cumple
	Desintegración	Menor a 20 minutos	12	14	12	Cumple
	Disolución	Q mayor o igual a 80% en 45 minutos	97,9%	98,1%	95,3%	Cumple
	Concentración del principio activo	90% - 110%	99,82%	101,47%	100,01%	Cumple
2ª LOTE	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS			CONCLUSION
	Aspecto	Tabletas oblongas, con ranura en una cara, recubiertas de color azul.	Inicio	Medio	Final	
			Conforme	Conforme	Conforme	Cumple
			724,1mg	725,2 mg	737,6 mg	Cumple
			5,07 mm	5,04 mm	5,05 mm	Cumple
			11	14	12	Cumple
			96,54%	93,09%	93,3%	Cumple
	Concentración del principio activo	90% - 110%	100,1	100,12%	100,77%	Cumple
3ª LOTE	PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS			CONCLUSION
	Aspecto	Tabletas oblongas, con ranura en una cara, recubiertas de color azul.	Inicio	Medio	Final	
			Conforme	Conforme	Conforme	Cumple
			721,5 mg	726,5 mg	736,7 mg	Cumple
			5,15 mm	5,16 mm	5,14 mm	Cumple
			10	13	13	Cumple
			99,2%	95,4%	98,24%	Cumple
	Concentración del principio activo	90% - 110%	99,25%	98,84%	99,80%	Cumple

LABORATORIO: VITALAB S.A.C.	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: LABOFAR TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

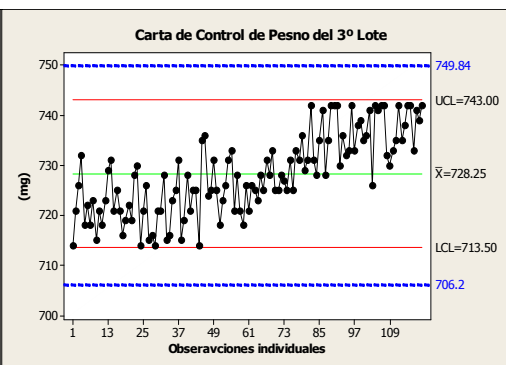
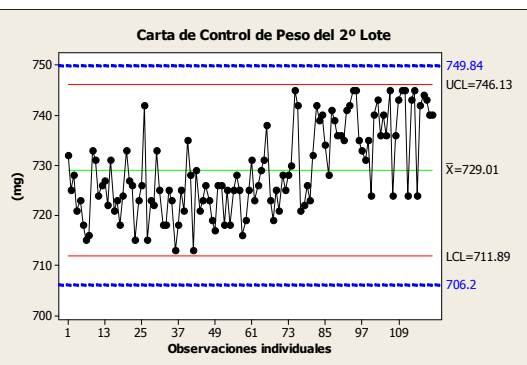
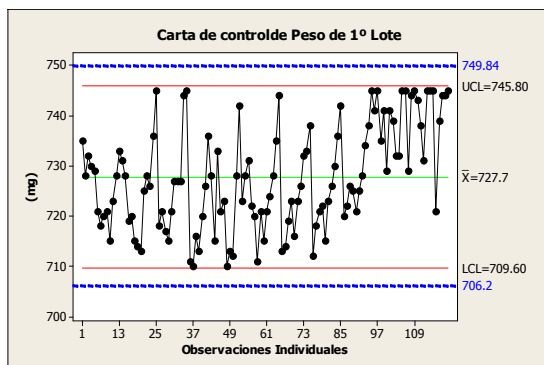
➤ Peso

Especificación: 706,2 mg - 749,84mg (728mg Teórico )

1 LOTE						
	INICIO		MEDIO		FINAL	
1	735	725	726	721	723	741
2	728	728	736	724	726	739
3	732	726	728	728	730	732
4	730	736	715	735	736	732
5	729	745	733	744	742	745
6	721	718	721	713	720	745
7	718	721	723	714	722	729
8	720	717	710	719	726	744
9	721	715	713	723	725	745
10	715	721	712	716	721	743
11	723	727	728	723	725	738
12	728	727	742	726	728	731
13	733	727	723	732	734	745
14	731	744	728	733	738	745
15	728	745	731	738	745	745
16	719	711	722	712	741	721
17	720	710	720	718	746	739
18	715	716	711	721	735	744
19	714	713	721	722	741	744
20	713	720	715	715	729	745
Promedio	724.13		723.38		735.63	

2LOTE						
	INICIO		MEDIO		FINAL	
1	732	727	728	731	732	740
2	725	726	713	723	742	743
3	728	715	729	726	739	736
4	721	723	721	729	740	740
5	723	726	723	731	734	736
6	718	742	726	738	728	745
7	715	715	723	723	741	724
8	716	723	719	719	739	736
9	733	722	717	725	736	743
10	731	733	726	721	736	745
11	724	725	726	728	735	746
12	726	718	718	725	741	724
13	727	718	725	728	742	743
14	722	725	718	730	745	745
15	731	723	725	745	745	724
16	721	713	728	742	735	742
17	723	718	725	721	733	744
18	718	725	716	722	731	743
19	724	721	719	726	735	740
20	733	735	725	723	724	740
Promedio	724.10		725.15		737.80	

3LOTE						
	INICIO		MEDIO		FINAL	
1	715	719	721	721	731	736
2	721	728	725	726	742	741
3	726	730	725	725	731	726
4	732	714	714	723	728	742
5	718	721	735	728	735	741
6	722	726	736	725	741	742
7	718	715	724	731	728	742
8	723	716	725	728	735	732
9	715	714	731	733	742	730
10	721	721	725	725	742	733
11	718	721	718	725	742	735
12	723	728	723	728	730	742
13	729	715	726	727	736	735
14	731	716	731	725	732	738
15	721	723	733	731	733	742
16	725	725	721	725	742	742
17	721	731	728	733	733	733
18	716	715	721	731	738	741
19	719	719	718	736	739	739
20	722	728	726	729	735	742
Promedio	721.53		726.53		736.73	



Como observamos en los gráficos de control podemos afirmar que los pesos se encuentran ligeramente hacia el límite superior, pero se encuentran bajo control y dentro de especificación

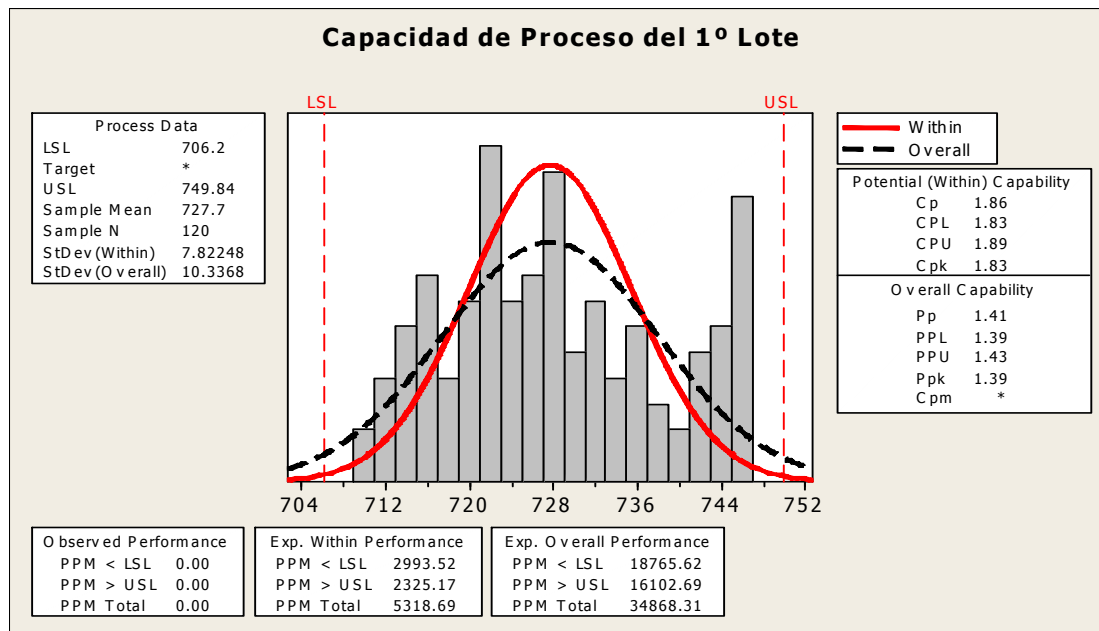


LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

1º LOTE: PESO

Especificación: 706,2 mg – 749,84mg  
 Limite de control: 709,6 mg – 745,8 mg  
 Cpl 1,83  
 Cpu 1,89  
 Cpk : 1,83

Probabilidad que los peso de la tableta se encuentre dentro de especificación es de 99,999%

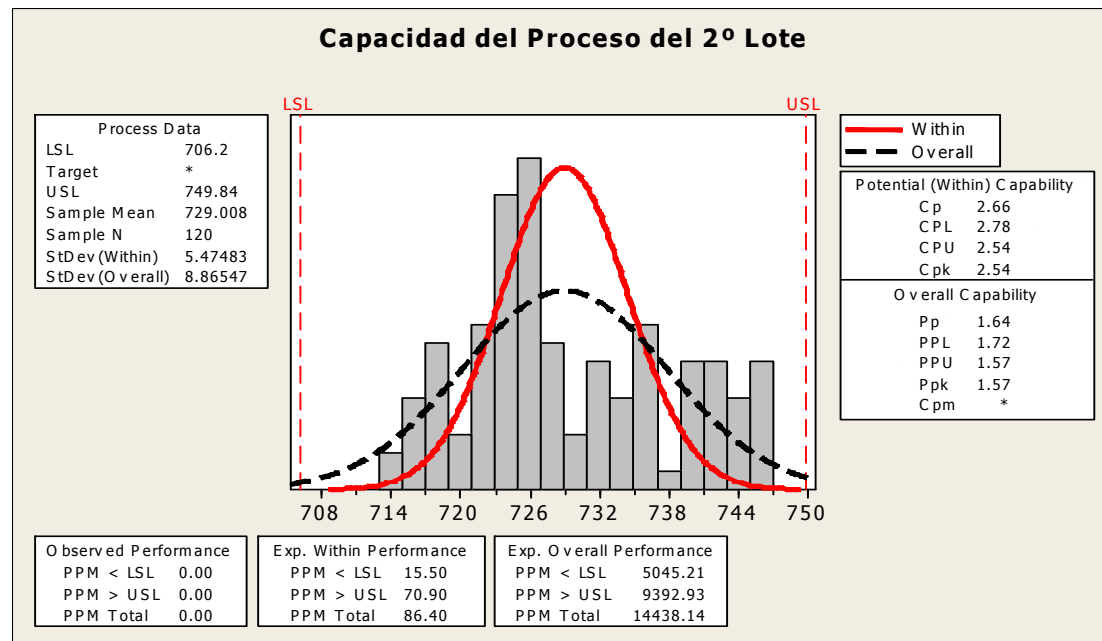


LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

2º LOTE: PESO

Especificación: 706,2 mg - 749,84mg  
 Limite de control: 711,89 mg – 746,11 mg  
 Cpl 2,79  
 Cpu 2,54  
 Cpk :2,54

Probabilidad que los peso de la tableta se encuentre dentro de especificación es de 99,999%

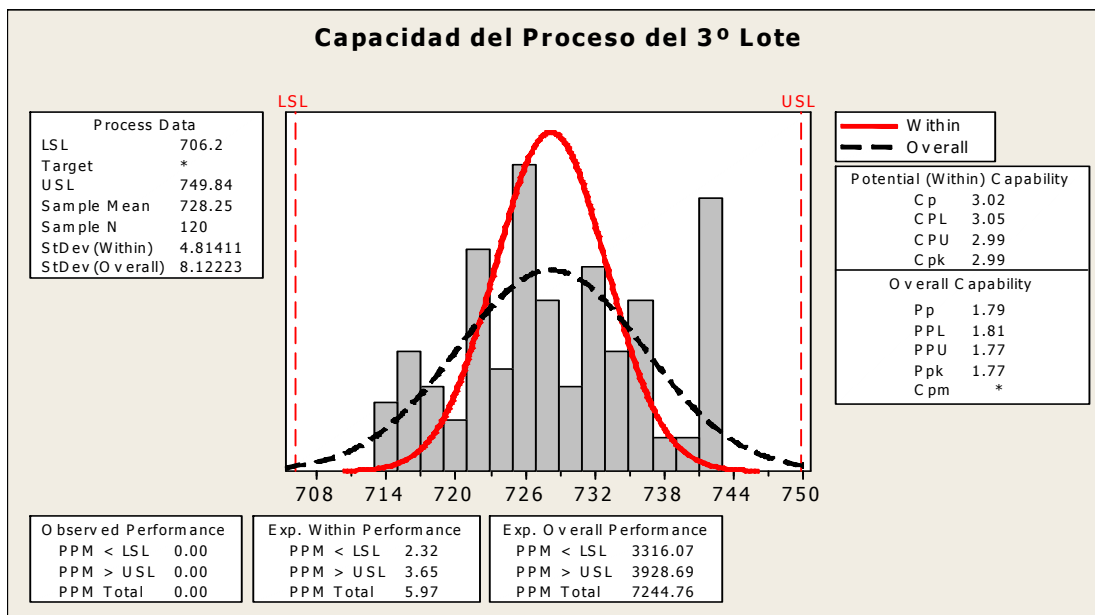


LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

3º LOTE: PESO

Especificación: 706,2 mg - 749,84mg  
 Limite de control: 713,5 mg – 743 mg  
 Cpl : 3,05  
 Cpu 2,99  
 Cpk :2,99

Probabilidad que los pesos de la tableta se encuentren dentro de especificación es de 99,999%

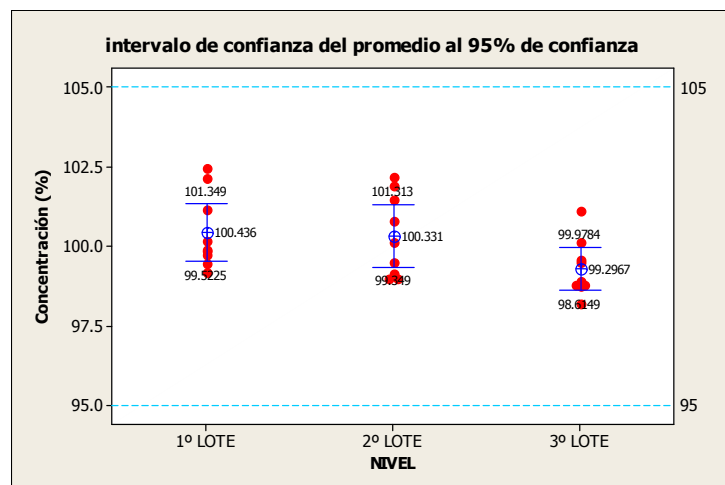
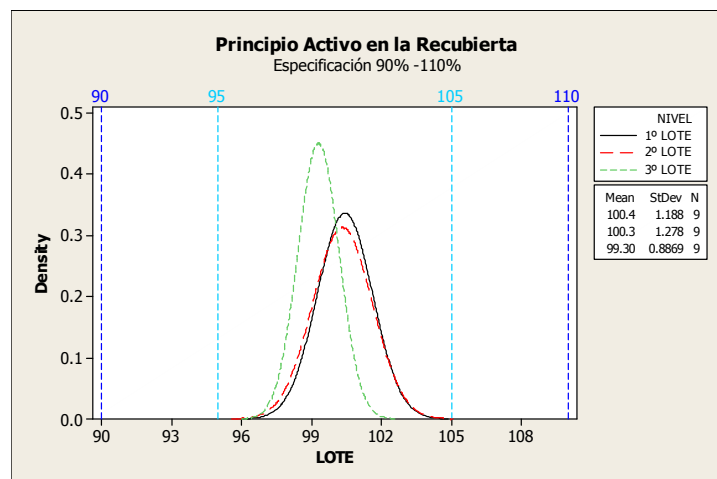


LABORATORIO:	<b>PROTOCOLO DE VALIDACIÓN NAPROXENO 550 mg RECUBRIMIENTO DE TABLETAS</b>	
U.O.P.: 100 MI CODIGO: 62-52410	CLIENTE: TECNICA: PROPIA	COD/FAB. TAB-124 Nº PRODSTAR: 777

➤ Principio Activo

Especificación: Entre 90% - 110% (100 % Teórico)

	Inicio			Prom	Medio			Prom	Final			Prom	Promedio	DSR%
1 LOTE	100.14	99.89	99.43	99.82	102.45	99.84	102.13	101.47	99.74	101.14	99.16	100.01	100.44	1.18
2 LOTE	99.15	98.98	102.16	100.10	99.47	100.12	100.78	100.12	101.89	98.98	101.45	100.77	100.33	1.27
3 LOTE	100.10	98.91	98.74	99.25	99.56	98.79	98.18	98.84	98.79	99.48	101.12	99.80	99.30	0.89



Gráficamente podemos observar que el principio activo en la tableta recubierta es reproducible en el intervalo 95% - 105% debido que los intervalos de confianza de los promedios de los lotes evaluado se encuentra dentro de dicho intervalo.

Intervalo de confianza del los promedios: 1º Lote < 99,52% - 101,349%> 2º Lote <99,35% - 101,31%> 3º Lote <98,61% - 99,98%>



## **V. DISCUSION:**

Se realizó el proceso de validación para el recubrimiento de tabletas de naproxeno sódico 550 mg, para lo cual se analizaron y validaron la diferentes etapas previas al recubrimiento.

Durante el proceso de recubrimiento se deben de controlar los parámetros críticos del proceso que influyan directamente en la calidad del producto, la temperatura del lecho de tabletas en el bombo cribado debe de ser de 45 °C en promedio, encontrándose un rango permisible de 42 °C – 48 °C a fin de evitar que un déficit o incremento en el calor influya directamente a la formación de defectos en el producto final; así mismo, una disminución ó la elevación en la velocidad de giro en el bombo podría ocasionar defectos en el producto final.

En la validación del recubrimiento, la especificación del control de pesos correspondiente a las tabletas recubiertas indica el rango comprendido entre (706,2 mg – 749,84 mg) encontrándose los valores obtenidos dentro de la especificación.

En la validación del recubrimiento, la especificación de la disolución indica Q mayor o igual a 80% en 45 minutos según la referencia oficial de la farmacopea americana número 28 (USP 28) y para la concentración del principio activo indica de 90% a 110%, obteniéndose en nuestros resultados valores dentro de las especificaciones requeridas, por lo tanto los resultados fueron conformes en los tres lotes evaluados.

Durante el proceso de recubrimiento de los tres lotes evaluados se dispuso del mismo operario de fabricación bajo la misma supervisión y siguiendo el procedimiento que estipula la guía de manufactura por lo que se aprecia que el proceso de recubrimiento fue reproducible en operatividad durante su desarrollo; así mismo, durante el proceso de recubrimiento de los tres lotes evaluados se cumplió con todos los parámetros indicados en la guía de manufactura por lo que se establece que el proceso no sufrió ninguna desviación del mismo durante toda la evaluación de los tres lotes.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Durante el proceso de recubrimiento los parámetros de control estudiados se encuentran dentro de las especificaciones dadas tanto para el aspecto, peso promedio, espesor, dureza, desintegración y las pruebas de Disolución, concentración de principio activo y uniformidad de dosis en los tiempos de muestreo señalados se encuentran controlados de acuerdo al procedimiento descrito en el DOSSIER. Las variables operativas de velocidad de rotación de la máquina de recubrimiento ACCELACOTTA, carga del bombo, aspersor del recubrimiento (caudal de recubrimiento), temperatura y caudal del aire de secado, temperatura, caudal del aire extraído y los tiempos eventuales de parada son las adecuadas por lo tanto el proceso de recubrimiento favorecerá la calidad del producto siempre y cuando se cumplan con las especificaciones brindadas.
2. De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio se concluye que el proceso de recubrimiento del producto naproxeno sódico 550 mg se encuentra validado.



## **VII. RECOMENDACIONES:**

1. Se recomienda validar todos los productos farmacéuticos para asegurar la calidad de los mismos.
2. Una validación contribuirá a largo plazo a la disminución de los costos de manufactura, por lo que se recomienda la implementación del proceso de validación esperando resultados a largo plazo ya que contribuirán a la mejora de la productividad.
3. En caso de cambio en la materia prima, maquinarias, tamaño de lote o algún cambio en el proceso de manufactura, se recomienda nuevamente validar el proceso.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Rudolph JS. Validation of solid dosage forms. Berry IR y Nash R, editores. Pharmaceutical process validation. New York. 1993. p. 167-190.
- 2 Actas del X Encuentro de AEFI La Validación de la teoría a la práctica. Toledo, 1989. p. 9-20, p. 79-101.
- 3 Roman S. Pourquoi valider et comment valider?. *STP Pharma Pratiques* 1997; 7 (5): 332-338.
- 4 Nash R. Process validation for solid dosage forms. *Pharmaceutical Technology* 1979; 3 (June): 105-107.
- 5 Edwards C. Validation of solid dosage forms, the FDA view. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1989; 15 (6&7): 1119-1133.
- 6 Totzlaff Rf, Sheperd. RE, Loblanc AJ. The validation story: perspectives on the systematic GMP inspection approach and validation development. *Pharmaceutical Technology* 1993; (march): 100-116.
- 7 Chemtab C. Principes généraux de la validation des procedés de validation. *STP Pharma Pratiques* 1995; 5(3): 222-228.
- 8 Skepnek E. FDA validation and certification. The rigth way. *STP Pharma Pratiques* 1991; 1 (6): 641-646.
- 9 Neal C. Back to the basics. A philosophical overview. *Journal of Validation Technology* 1997; 3 (3): 281-283.
- 10 Salazar R. Validación de procesos en la fabricación de formas farmacéuticas no estériles: coordinador. Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona. Marzo 1997.

- 11** Cemeli J. La validación: una filosofía y un sistema. La validación. VI Jornadas Nacionales de AEFI. Pamplona, 1985.
- 12** Salazar R. Aplicación del concepto de Calidad Total a la Industria Farmacéutica. Real Academia de Farmacia de Barcelona, discurso de recepción. Romargraf S.A. Barcelona 1991
- 13** Chapman KG. A suggested validation lexicon. *Pharmaceutical Technology* 1983; 7: 51-57.
- 14** Murray S. Couper..Quality control in the pharmaceutical industry. Ed. Academic Press. London 1979 p. 2-7.
- 15** Chapman K. Worlwide opportunities though validation. *STP Pharma Pratiques* 1992; 2 (5): 415-422.
- 16** Lieberman A, Lachman L, Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 2ª Edición. Marcel Dekker; New York 1990.
- 17** Morris JM. Development pharmaceutics and process validation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1990; 16 (11): 1749-1759.
- 18** Acquier R. De la maîtrise à l'anticipation. *STP Pharma Pratiques* 1997; 7 (5): 327-331.
- 19** Salazar R. Normas de Correcta Fabricación de medicamentos y normas de Buenas Prácticas de Laboratorios. Faulí C. Tratado de Farmacia Galénica. Ed Luzán; Madrid 1993. p. 105-113.
- 20** Guidelines on General Principles of process Validation. Food & Drug Administration. May 1987.
- 21** Normas de Correcta Fabricación de medicamentos. Vol IV. Oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo. 1992.

- 22** Dalmau R, Suñé Negre JM<sup>a</sup>, Cemeli J. Control de calidad en la industria farmacéutica: concepto de validación. *Industria Farmacéutica* 1989; IV (3): 85-91.
- 23** Shein-Chung Chow, Jen-Pei Lin. Statistical design and analysis in pharmaceutical science. Marcel Dekker; New York 1995. p. 8-22, p. 199-217.
- 24** Bolton S. Pharmaceutical Statistics. Marcel Dekker; New York 1997. p. 490-514.
- 25** Philippon F. FDA et inspection, cGMP et BPF: differences et similitudes. *STP Pharma Pratiques* 1996; 6 (5): 374-377.
- 26** Veit E. Use of statistic to increase validation efficiency. *Journal of Validation Technology* 1996; 2 (3): 207-214.
- 27** Salazar R. Introducción al estudio de la validación: concepto y generalidades. Validación Industrial. Romargraf ; Barcelona 1999. p. 9-70.
- 28** Tazón F, Alonso MJ. Validación de instalaciones Industriales. Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona Diciembre 1998.
- 29** André T, Baner T, Fontaine L, Guillebert D, Menozzi P, Michel P, Nacher F. Guide de qualification d'un equipment dans les industries de la Santé. *STP Pharma Pratiques* 1999; 9 (3): 212-224.
- 30** King PG. Process Validation for New Processes. *Journal of Validation Technology* 1998 4 (3): 234-242.
- 31** Fuller R. Compliance and validation: a two-year retrospective look at GMP deficiencies. *Journal of Validation Technology* 1998 4 (4): 309-318.
- 32** King J. A practical approach to equipment validation. *Journal of Validation Technology* 1997; 4 (1): 84-89.
- 33** Mañosa J, Gargallo A, Segado X, R Salazar (coordinador). Optimización de los procesos farmacéuticos. Seminario del Programa Superior de Formación

Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona. Barcelona, Diciembre 1998.

**34** Derrieu PH, Deutsch J. Déroulement d'une validation: approche concrète. *STP Pharma Pratiques* 1997; 7 (5): 340-344.

**35** Porter SC, Verseput RP, Cunningham CR. Process optimization using design of experiments. *Pharmaceutical Technology Europe* 1998; april: 44-52.

**36** Kieffer RG, Nally JD. Why validation?. En: Carleton FJ, Agalloco JP, editores. Validation of aseptic pharmaceutical processes. 2nd ed. Marcel Dekker; New York 1999. p.1-16.

**37** GHTF Study Group 3. Quality Systems Drafts for comments. Process Validation compliance. 1998. *Journal of Validation Technology* 1998; 4 (2): 319-349.

**38** Dills D. Quality Tools. Statistical Process control and its use in validation (II). *Journal of Validation Technology* 1998 4(2): 143-150.

**39** Fuller. Process Capability Indices. *Journal of Validation Technology* 1997 3(5): 284-285.

**40** Liria J. Estudios de capacidad de proceso. XIX Symposium de AEFI. Barcelona, diciembre 1998: 149-158.

**41** Porter SC, Cunningham CR, Verseput RP. Process optimization using design of experiments. *Pharmaceutical Technology* 1997; 21 (10): 60-70.

**42** Timmins P, Delargy AM, Howard JR, Rowlands EA.

Evaluation of the granulation of a hydrophilic matrix sustained release tablet. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1991; 17 (4): 531-550.

**43** Iskandarani B, Clair JH, Patel P, Shiromani PK, Dempski RE.

Simultaneous optimization of capsules and tablet formulation using response methodology. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1993; 19 (16): 2089-2101.

**44** Wherlé P, Nobelis P, Stamm A. Principales méthodes d'optimisation employées en génie pharmaceutique. I. Les méthodes exploratoires. *STP Pharma* 1989; 5 (6/7): 481-489.

**45** Wherlé P, Nobelis P, Stamm A. Principales méthodes d'optimisation employées en génie pharmaceutique. II. Les méthodes d'optimisation proprement dites. *STP Pharma* 1989; 5 (10): 661-673.

**46** Leroux H, Tanu C. Validation. Maîtrise et stratégie. *STP Pharma Pratiques* 1997; 7 (5): 368-371.

**47** Cemeli J. Validación de procesos y análisis de medicamentos.

Faulí Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Ed Luzán; 1993. p. 115-123.

## **IX. ANEXOS**

### **ANEXO 1 : Discusiones y Conclusiones de la Validación del Método**

**Analítico utilizado durante la evaluación de los tres lotes de  
Naproxeno Sódico 550 mg evaluados en el presente estudio.**

#### **DISCUSIONES Y CONCLUSIONES**

De acuerdo a los resultados hallados en los parámetros validados y que se encuentran en el Informe técnico podemos plantear las siguientes conclusiones:

1. En el parámetro validado de LINEALIDAD el coeficiente obtenido tiene un valor de 0,99992, muy cercano al 1, lo cual demuestra que hay gran correlación entre las áreas y la concentración se encuentra en el rango de 50% a 150% de la concentración media de trabajo; en cuanto al test de Linealidad cuyo valor de 0,46% (menor al 5%) indica que la respuesta entre la lectura (área) y la concentración es lineal; de tal manera, dicho de otra forma, los factores de respuesta son semejantes y cercanos al valor de la pendiente.
2. En el parámetro validado de PRECISION los valores de desviación estándar tanto para la Repetibilidad 0,17% y para la reproducibilidad 0,16%, indican que hay una gran capacidad del método para dar resultados semejantes cuando se inyectan repetidamente una muestra, ya sea por un mismo analista o por dos analista para una misma muestra.

3. En parámetro validado de EXACTITUD el valor hallado de 99,53% nos demuestra que el método tiene una gran capacidad para dar resultados lo más próximos posibles al valor verdadero.
4. En el parámetro de SELECTIVIDAD Y ESPECIFICIDAD no hay respuesta para la fase móvil, ni para el placebo, pero si para el estándar, lo que demuestra que el método analítico mide exacta y específicamente al NAPROXENO SODICO de nuestro producto NAPROXENO 550mg tabletas y que los excipientes no interfieren en el análisis.
5. Como todos los parámetro validados se encuentran conforme entonces el METODO DE ANALISIS de nuestro producto NAPROXENO 550mg TABLETAS se encuentra VALIDADO.



## ANEXO 2: CUALIFICACION DEL EQUIPO DE RECUBRIMIENTO

### ACCELA COTA

#### CUALIFICACION DEL EQUIPO DE RECUBRIMIENTO ACCELA COTA

Controles a realizar

( ) \* Prueba técnica(anexo 1) fecha:.....04/01/08.....

( ) \* Calibración (anexo 2) fecha:.....04/01/20.....

( ) \* Cualificacion (anexo 3) fecha:.....04/01/20.....

Responsabilidad

Departamento de Producción JUAN VARGAS VARGAS.....

Control de Calidad: JESUS LEON P.....

Ingeniería: LUIS CASTRO R.....

(firmas / fechas)

Todos los datos relativos a los controles se deberán documentar y archivar.

---

### CONCLUSIONES

Los resultados son conformes con los estandares

Firma / fecha

Departamento

Control de Calidad

Ingeniería

-----  
(táchese lo que no proceda)

### ***Documentación del equipo***

Objetivo: Determinación de las características de documentación de base de la máquina recubridora.

Denominación / Tipo: Modelo 75

Nº de orden: 24969

Fabricante: Manesty Machines Limited

Puesta en marcha: 1987

Presión en marcha: 1987

Presión admisible:

Temperatura admisible: 70 grados centígrados

Materiales que entran en contacto con el producto: acero inoxidable 316

Materiales de las juntas: sanitarias

---

### **HOJA DE CALIFICACION DE INSTALACION Y EDIFICACION**

AREA: SÓLIDOS

Leyenda: ✓ Conforme

SECCION: Recubrimiento

\* Atender

Realizado por: L. Castro

Fecha de calificación: 13/01/04

EDIFICACIÓN	OBSERVACIONES
<b><u>ESTRUCTURAL</u></b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Techo	
<input checked="" type="checkbox"/> Paredes	
<input checked="" type="checkbox"/> Pisos	
<b><u>PINTURA</u></b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Techo Epoxico	
<input checked="" type="checkbox"/> Paredes Epoxico	
<input checked="" type="checkbox"/> Piso vimil	
<b><u>INSTALACIONES</u></b> <b><u>ELECTRICAS</u></b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Luminarias – A prueba de explosión	
<input checked="" type="checkbox"/> Tomacorrientes – A prueba de explosión	
<b><u>AGUA, GASES, AIRE</u></b>	
<input checked="" type="checkbox"/> Agua	

<input checked="" type="checkbox"/> N2	
<input checked="" type="checkbox"/> O2	
<input checked="" type="checkbox"/> Propano	
<input checked="" type="checkbox"/> Aire comprimido	
<input checked="" type="checkbox"/> Vapor en sala técnica	
<p><b><u>AIRE ACONDICIONADO</u></b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Temperatura 22º C</p>	
<input checked="" type="checkbox"/> Humedad 55% HR	
<input checked="" type="checkbox"/> Filtración 95%	
<input checked="" type="checkbox"/> Presión	
<input checked="" type="checkbox"/> Cambios Aire mayor a 20	
<p><b><u>Observaciones Generales:</u></b> Conforme según especificaciones</p>	

VIT N° 011-MAN

\_\_\_\_\_

Firma

## **CALIBRACION INTERNA N° CI-003-04**

**1. EQUIPO / SISTEMA : Recubridora ACCELA COTTA**

DISPOSITIVO CALIBRADO : Revoluciones de bombo

SISTEMA VARIADOR DE

VELOCIDAD : Polea variadora de velocidad

NUMERO DE VELOCIDADES : 17

**2. PATRON DE CALIBRACION : Tacómetro de indicación digital**

ALCANCE : 9 999 r/min

DIVISION MINIMA : 0,1 r/MIN (hasta 1000 r/min)  
1,0 R/MIN (de 1001 hasta 10000 r/min)

MARCA : EXTECH

MODELO : 461923

CERTIFICADO DE

CALIBRACION : CEGE – 0052 – 2004

FECHA: 2004-01-19

### **3. FECHA Y LUGAR DE CALIBRACION:**

Día 20 de Enero del 2004. Sala de Recubrimiento - SOLIDOS

### **4. METODO DE CALIBRACION**

Las mediciones se realizaron de acuerdo al Manual de Operación del Tacómetro Patrón.

### **5. CONDICIONES DE MEDICION.**

Temperatura : 22°C

Humedad : 50% HR

## 6. RESULTADOS.

<b>POSICION DE VARIADOR DE VELOCIDAD (volante)</b>	<b>LECTURA DEL TACOMETRO PATRON r/ min</b>	<b>Error (r/ min)</b>
3	3,3	-0,3
3,5	3,6	-0,1
4	4,2	-0,2
4,5	4,4	0,1
5	4,5	0,5
5,5	5,2	0,3
6	5,4	0,6
6,5	6	0,5
7	6,2	0,8
7,5	6,5	1,0
8	7,2	0,8
8,5	7,3	1,0
9	7,7	0,8
9,5	8,2	1,2
10	8,7	1,3
10,5	8,9	1,3
11	9,1	1,3
11,5	9,2	1,6
12	10	1,9
12,5	10,3	2,3

13	11,1	2
13,5	11,2	2,2
14	11,8	1,9
15	12,3	2,3
16	13,7	2,2
17	14,4	2,7

## 7. TRAZABILIDAD:

Los resultados tienen trazabilidad a los patrones del Servicio Nacional de Metrología del Perú (Informe Indecopi SNM-LLA-013-2003).

## 8. OBSERVACIONES:

8.1 El tiempo de estabilización entre lecturas de cada punto de calibración es de 1 minuto

8.2 Los resultados de cada valor indicado es el promedio de 6 lecturas efectuadas en un intervalo de tiempo de 5 minutos

8.3. Se recomienda la frecuencia de medición de esta unidad por su operación y atención en 6 meses.

---

Johnny Balbín S.

**Técnico de Mantenimiento**

---

Luís Castro Ruiz

**Jefe del Dpto. de Ing. Y Mant.**

## ANEXO 3: CERTIFICADO DE VALIDACIÓN

### CERTIFICADO DE VALIDACION

Conste por el presente Certificado de Validación que el PROCESO DE RECUBRIMIENTO EN LA MANUFACTURA DEL Producto NAPROXENO 550mg TABLETAS, de acuerdo a los resultados analíticos satisfactorios dicho procedimiento se encuentra VALIDADO.

Pueblo Libre, 15 de Abril del 2004

-----  
Jefe de Control de Calidad

-----  
Jefe de Aseguramiento de Calidad

-----  
Jefe de Producción

-----  
Jefe de Mantenimiento

-----  
Responsable de Validaciones

-----  
Director Técnico



#### **ANEXO 4: Equipo Accela Cota**

